Aus dem Städtischen Erwin Lieck-Krankenhaus,
Berlin-Reinickendorf.
Ärztlicher Leiter: Professor Dr. H. W. Bansi.

Das thyreotrope Hormon.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Zahnmedizinischen Doktorgrades
an der Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Robert Wuchenauer
Dr. med., Arzt und Zahnarzt
aus Ulm a. D.

Tag der Promotion: 28. Dezember 1939.

Leipzig 1939
Druck von Alexander Edelmann
Universitäts-Buchdrucker.

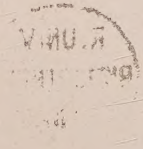
M 393

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Kreuz
Referent: Bansi
Korreferent: Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter
und meinem Bruder in Dankbarkeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548011_0090

Das thyreotrope Hormon.

Bei der Erforschung der Drüsen mit innerer Sekretion stand die Hypophyse schon immer im Vordergrund des Interesses. Wurde doch bereits sehr frühzeitig ihre zentrale Stellung im gesamten innersekretorischen System erkannt.

Die Hypophyse ist die einzige Drüse rein ektodermaler Herkunft. Der in diesem Zusammenhang besonders interessierende Hypophysenvorderlappen (H. V. L.), die „Adenohypophyse", unterscheidet sich entwicklungsgeschichtlich grundsätzlich vom Hypophysenhinterlappen, der „Neurohypophyse". Im H. V. L. werden im allgemeinen 3 Zelltypen, die sich durch ihre Affinität zu bestimmten Farbstoffen auszeichnen, unterschieden:

1. Die chromophoren Zellen,
2. die eosinophilen und
3. die basophilen Zellen.

Über die hormonale Bedeutung dieser Zellelemente herrscht noch keine Einhelligkeit. Verschiedene Untersuchungsmethoden sollten das Eingreifen der Hypophysenwirkungen in das gesamte innersekretorische Geschehen und die gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnisse der Drüsen mit innerer Sekretion klären. So sollten die nach operativer Entfernung der Hypophyse auftretenden Ausfallserscheinungen über die Bedeutung und Lebensnotwendigkeit dieser Drüse Klarheit bringen. Diesen Versuchen hafteten zunächst große Schwierigkeiten und Fehlerquellen an, da viele der Versuchstiere den schweren Eingriff nicht überstanden oder Ausfallserscheinungen zeigten, die nicht nur auf das Fehlen der Hypophyse, sondern auch auf Nebenverletzungen zurückzuführen waren, die bei der Operation gesetzt wurden. Bald wurden dann auch die Wirkungen subk., i. m., i. v., injizierter oder peroral verabreichter Extrakte aus der Gesamtdrüse, Vorder- und Hinterlappen erforscht.

Auf gegenseitige Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Thyreoidea wurde schon im Schrifttum des vergangenen Jahrhunderts hingewiesen und auf eine gegenseitige Koppelung der beiden Organe geschlossen. Waren doch Veränderungen der Hypophyse beim Kretinismus, Myxödem und bei Parenchymkröpfen schon länger bekannt, ebenfalls die fast nie fehlenden Schilddrüsenveränderungen bei hypophysären Erkrankungen (Smith, Gräser, Stieda u. a.). Houssay, Magdalena, Biasotti fanden bei hypophysektomierten Hunden Schilddrüsenatrophie. Die nach Teilresektion der Thyreoidea normalerweise auftretende kompensatorische Hypertrophie des verbliebenen Schilddrüsenrestes fehlte bei den Tieren. Rogowitsch zeigte als Erster, daß thyreoidektomierte Kaninchen Hypophysenhypertrophie aufweisen. Stieda bestätigte diese Ergebnisse und stellte ferner fest, daß das Hypophysengewicht mit der seit

der Operation verflossenen Zeit weiter zunimmt. Die Hypertrophie zeigte sich um so auffälliger, je jünger die operierten Tiere waren. Lebedewa untersuchte die bei weißen männlichen Ratten nach Thyreoidektomie auftretenden histologischen Veränderungen der Hypophyse. Bereits 10 Tage nach der Operation fand er Zellen mit Vakuolenbildung und zwei Monate später so starke Veränderungen, daß normales Drüsengewebe nicht mehr zu erkennen war. Smith und Gräser erzeugten bei Kaulquappen und Ratten durch Hypophysektomie Atrophie der Tyreoidea. Durch H. V. L.-Präparate konnten sie diese zur Rückbildung bringen bzw. Entstehung derselben verhindern. — Nahe gegenseitige Beziehungen ließen sich nicht nur zwischen der Hypophyse und der Thyreoidea, sondern auch zwischen allen anderen Drüsen mit innerer Sekretion nachweisen. Diese Erfahrungen führten zu der Erkenntnis, daß zwischen den Inkretdrüsen innige Korrelationen bestehen, die ein bedeutungsvoller Faktor für physiologische Arbeitsleistung derselben sind.

In der Folgezeit wurden die mannigfaltigen Wirkungen, welche durch Hypophysenextrakte ausgelöst werden, im einzelnen genauer analysiert. Besonders auffallend und interessant waren die durch H. V. L.-Präparate gezeitigten Effekte, die in vielen Punkten völlig denen glichen, welche durch Schilddrüsenpräparate ausgelöst werden. Die Entdeckung der gonadotropen Hormone und ihre Einwirkung auf die Keimdrüsen veranlaßte zu Analogieschlüssen und der berechtigten Vermutung, es könnte sich dabei um Schilddrüsenwirkungen handeln, welche durch einen thyreotropen Wirkstoff des H. V. L. auf dem Umwege über die Thyreoidea zustandekommen. Tatsächlich konnten dann auch Schwartzbach, Uhlenhuth, Aron, Loeser, Anderson, Collip u. a. den Beweis erbringen, daß im H. V. L. außer dem Wachstumshormon und den gonadotropen Hormonen noch ein thyreotroper Wirkstoff, das „thyreotrope Hormon", gebildet wird.

Dieses wurde im Jahre 1923 durch Junkmann und Schöller im Hauptlaboratorium der Scher'ng A.-G. und unabhängig davon durch Löser erstmalig aus Tierhypophysenvorderlappen isoliert und dargestellt. Es wird heute bereits in größerem Maßstabe aus dem H. V. L. von Tieren in weitgehendem Reinheitsgrade gewonnen. — Nach Junkmann u. a. ist das thyreotrope Hormon in Wasser, auch in schwach saurem oder alkalischem, gut löslich. In konzentrierten organischen Lösungsmitteln, besonders in Aceton, Essigester, Chloroform, ferner in Äther und den übrigen hochlipoiden organischen Lösungsmitteln ist es wie die meisten anderen Vorderlappenhormone unlöslich. Kollodiummembranen, die Eiweiß nicht mehr durchlassen, passiert das thyreotrope Hormon nach den Angaben von Löser, Junkmann, Anselmino und Hoffmann nicht. Junkmann fand auch in weitgehend gereinigten Hormonpräparaten einen auffallend hohen Gehalt des thyreotropen Hormons an oxydiertem Schwefel. Eventuell bestehende Beziehungen zwischen Schwefelgehalt und der hormonalen Wirksamkeit des thyreotropen Hormons läßt der Autor offen. Sonst scheint das thyreotrope Hormon nur C, H, N und O zu enthalten. — Das thyreotrope Hormon ist eine eiweißartige Verbindung. Die

wässerigen Lösungen sind wärmeempfindlich und auch bei Zimmertemperatur nur kurze Zeit haltbar. Das gereinigte Hormon ist ein sehr leichtes, weißes oder schwach gelbliches Pulver. Als Trockenpulver ist es unter normalen Bedingungen praktisch unbegrenzt haltbar.

Wirkungen des thyreotropen Hormones.

Die auffälligsten Wirkungen, welche das thyreotrope Hormon entfaltet, betreffen die Schilddrüse. Hallion und Allquier, Renon und Dellile wiesen bereits 1908, Lucien und Parisot 1909, auf mikroskopische und makroskopische Schilddrüsenveränderungen hin, welche sie nach Injektion von Hypophysenextrakten feststellten. Genauer erforscht und beschrieben wurden diese zuerst von Löb, Aron, Jansen und Löser. Galt es doch nachzuweisen, daß die Wirkung des H. V. L. auf die Thyreoidea eine spezifische ist und die Veränderungen nicht durch exogene Faktoren wie Nahrung, Temperatur, Jahreszeit usw. physiologisch ausgelöst sein können. So fand Kuschinsky bei Ratten, die der Kälte ausgesetzt wurden, nach 10 Tagen Anreicherung des Schilddrüsenkolloids, nach 24 bis 30 Tagen Aktivierung der Thyreoidea. Die thyreotrope Wirkung des H. V. L. war nach 2 Tagen Kälteeinwirkung normal, nach 10 Tagen erhöht, ging dann allerdings wieder zur Norm zurück. Bei Außentemperaturen von 38—40° wiesen die Schilddrüsen nach 12—26 Tagen das typische Bild der Ruhedrüse auf, nach 33 Tagen waren von 11 untersuchten Drüsen 6 wieder aktiv. Daß die jahreszeitlich bedingten verschiedenen Zustandsbilder der Thyreoidea von der Wirkung des H. V. L. unabhängig sind, stellten Byars, Friedmann und Löb in Untersuchungen bei Rindern fest.

Erst nach geglückter Isolierung und Darstellung des thyreotropen Hormons aus dem H. V. L. war es möglich, die Veränderungen, welche sich durch die Einwirkung des thyreotropen Hormons ausbilden (Wucherung des Epithels, Auflockerung des Chromatingerüstes der Zellkerne, mehr basophile Färbbarkeit des vorher neutrophil ansprechenden Protoplasmas, Kolloidschwund u. a. m.) im einzelnen genau zu analysieren und die vorausgegangenen Erfahrungen und Forschungen über das thyreotrope Hormon zu bestätigen und zu erweitern.

Die Ansprechbarkeit der einzelnen Tierarten auf das Hormon ist verschieden. Die Tiere reagieren im allgemeinen um so stärker, je weniger thyreotropes Hormon sie produzieren und je geringer die Aktivität ihrer Schilddrüse ist. Für die Reaktionsfähigkeit läßt sich nach der Empfindlichkeit geordnet etwa folgende Reihe aufstellen (Thurston): Meerschweinchen, Taube, Katze, Kaninchen, Ratte, Maus. Freud, Kooy und Woerd stellten durch Schilddrüsentest fest, daß die Ratte gegenüber dem thyreotropen Hormon etwa 2000mal weniger empfindlich ist als das Meerschweinchen. Aron fand die Empfindlichkeit der Schilddrüse von Ratte und Maus 150—200mal, diejenige des Kaninchens 10mal weniger empfindlich als die Meerschweinchenthyreoidea. Nach Anderson und Collip sind hypophysektomierte Ratten gegenüber dem thyreotropen Hormon besonders empfindlich. Der niedrige Grundumsatz der Tiere erhöht

sich bereits nach Verabreichung sehr kleiner Dosen des thyreotropen Hormons. Nach Sinha sprechen hypophysektomierte Kaninchen auf das thyreotrope Hormon ebenfalls stärker an, als normale Tiere. Nach Smelser sind einen Tag alte Küken infolge ihres konstanten Körpergewichtes und der sehr gleichmäßigen histologischen Struktur ihrer Schilddrüsen für Versuche mit dem thyreotropen Hormon sehr geeignet. In Untersuchungen an 175 Küken fand Verfasser bereits bei Verabreichung von 0,1 mg thyreotropes Hormon eine Zunahme des Schilddrüsengewichtes. Diese erhöhte sich mit steigenden Hormondosen und erreichte bei 10 mg Hormon ihr Maximum. Die Dosen wurden jeweils auf 5 Tage verteilt. Bei Meerschweinchen, die als Kontrolltiere mit in Versuch genommen wurden, lag die Minimaldosis, durch welche eine Gewichtszunahme der Thyreoidea erzielt werden konnte, bei 1,0 mg. Bei Küken, die weniger als 0,1 mg thyreotropes Hormon zugeführt bekamen, waren histologische Schilddrüsenveränderungen nachweisbar. — Die durch das thyreotrope Hormon ausgelösten Veränderungen sind bei den verschiedenen Tieren prinzipiell völlig gleich (Thurston). Nach Anderson, Evelyn und Collip wird bei Meerschweinchen und Ratten durch Injektion einer Staphylokokkenvakzine die Empfindlichkeit gegenüber dem thyreotropen Hormon gesteigert; bei Ratten durch Spontankropf (Remington).

Aus diesen Angaben geht die Wichtigkeit der Auswahl geeigneter Versuchstiere für die Feststellung der Wirkungen des thyreotropen Hormones hervor. Auch ist zu beachten, daß bei verschiedenen Tierarten teilweise in Abhängigkeit vom Alter, Körpergewicht und Geschlecht der Tiere auch unter normalen Verhältnissen spontan unspezifische Umbildungen im histologischen Bild der Thyreoidea auftreten können, die eine Bewertung der Veränderungen sehr erschweren, da sie den durch das thyreotrope Hormon ausgelösten fast völlig gleichen.

Die ersten Veränderungen im morphologischen Bild der Thyreoidea sind beim Meerschweinchen nach Eitel und Löser bereits 2 Stunden nach der Injektion des Hormons eindeutig zu erfassen und besonders beim jugendlichen Tier ausgeprägt. Diese gleichen im wesentlichen denjenigen, welche in der Basedowschilddrüse beim Menschen gefunden werden. — Die histologische Umbildung beginnt im Zentrum der Schilddrüse. Die normalerweise flachen Follikelepithelien werden größer und nehmen unter lebhafter mitotischer Zellteilung Zylinderform an. Die Schwellung des Follikelepithels kann soweit gehen, daß dasselbe drei- bis vierfache Höhe gegenüber der Norm erreicht. Bei hochgradiger Einwirkung kann es auch mehrschichtig werden. Das Protoplasma der Zellen wird gröber granuliert, ihre Kerne werden rund, groß, chromatinarm und rücken mit zunehmender Einwirkung des Hormons von der Zellbasis ab. Besonders charakteristisch sind nach Eitel und Löser die unregelmäßige Anordnung der Acini und die durch das hohe, vielfach leistenförmig sich vorwölbende Epithel bedingte Verkleinerung ihrer Lumina. Mit den beschriebenen Veränderungen gehen Schwund des Colloides, starke Hyperämie, Größen- und Gewichtszunahme der Thyreoidea einher. Kippen und Löb stellten beim Meerschweinchen an Serienschnitten der Schilddrüse die Summe der

Mitosen fest, welche durch Behandlung mit thyreotropem Hormon entstehen. Die höchste Zahl betrug bei hohen Dosen des Hormons 190 000. Zwischen Hormondosis und Mitosenzahl, Änderung im Colloidgehalt, Höhe und Größe der einzelnen Acini ließen sich quantitative Beziehungen nachweisen. Die Häufung der Mitosen trat früher in Erscheinung als die übrigen Veränderungen. Starr und Rawsen fanden in Messungen mittels Okularmikrometer auch zwischen Zellhöhe der Schilddrüsenepithelien und Hormondosis ein quantitatives Verhältnis. — Das Ausmaß der Aktivitätssteigerung der Schilddrüse ist vom Grad und der Dauer der Einwirkung des thyreotropen Hormons abhängig.

Die Wirkungen des thyreotropen Hormons finden im Jodstoffwechsel deutlichen Ausdruck. Durch Behandlung mit dem Hormon nimmt der Jodgehalt, besonders das Thyroxinjod, in der Schilddrüse ab. Die Jodwerte in der Thyreoidea können auf $^1/_{10}$ bis $^1/_{20}$ unter die Norm sinken. Damit geht eine Steigerung des Jodgehaltes im Blut einher (Foster, Gutmann, Houssay u. a.). Stimmel, Mc. Cullagh und Picha bestimmen bei Küken, welchen täglich 2 ccm eines H. V. L.-Extraktes von Rindern injiziert wurde, die Jodwerte der Schilddrüse und des Blutes nach der Methode von Mc. Cullagh. Die Versuchstiere wurden im Abstand von einem Tag während einer Zeitspanne von insgesamt 5 Tagen getötet. Der Schilddrüsenjodgehalt sank bereits nach der ersten Injektion rasch ab. Bei 3tägiger Versuchsdauer war er um 50% gesunken. Der Blutjodgehalt stieg nach 3 Tagen an, fiel dann aber wieder. Letztere Erscheinung führen die Verfasser auf vermehrte Jodausscheidung zurück. Zunz und La Barre fanden im Serum von Hunden nach Injektion von 60 E. thyreotropem Hormon i. v. eine Zunahme des Thyroxingehaltes auf das Doppelte, nach i. v. Injektion von 80 E. eine Steigerung um das 3—4fache. Beim Menschen steigt nach Grab als Folge der Behandlung mit dem thyreotropen Hormon der Blutjodwert um das Dreifache, der Serumjodwert um das Doppelte gegenüber der Norm an. Diese Steigerung liegt auch bei Berücksichtigung der möglichen physiologischen Schwankungen weit außerhalb der Genauigkeitsgrenzen des Nachweisverfahrens. Nach den Untersuchungen von Holmquist ist beim Menschen die Steigerung des Blutthyroxingehaltes, welche als Folge der Behandlung mit thyreotropem Hormon auftritt, in Meereshöhe wesentlich größer als an höher gelegenen Orten. Verfasser kam durch tägliche Bestimmungen des Thyroxingehaltes im Blut nach Injektionen von 600 M. E. thyreotropem Hormon pro die in 6 aufeinanderfolgenden Tagen in Stockholm und auf dem Jungfraujoch zu diesen Ergebnissen. Grab untersuchte bei Hunden, welchen täglich während 4—6 aufeinanderfolgenden Tagen 1,0 g H. V. L.-Extrakt intraperitoneal injiziert wurde, den zeitlichen und mengenmäßigen Wechsel der Jodstoffwechselgrößen. Die Steigerung des Blutjodgehaltes setzte bald nach Zufuhr des H. V. L.-Extraktes ein. Der Grad der Zunahme war von den Dosen, welche injiziert wurden, abhängig. Nach Sistieren der Behandlung trat bald Abfall zur Norm ein. Jodausscheidung im Harn erfolgte erst nach etwa 3tägiger Latenzzeit, sie betrug nur einen Bruchteil der im Blut enthaltenen Jodmengen. — Nach Löb, Cloß und

Mc. Kay wird durch Behandlung mit thyreotropem Hormon die normalerweise nach Schilddrüsenresektion auftretende Hyperjodämie verstärkt, die Steigerung des Jodgehaltes in der verbliebenen Restdrüse nach den Untersuchungen von Houssay, Mazzocco und Biasotti dagegen wesentlich verringert.

Durch Bestimmung des Jodgehaltes der Schilddrüse und des Blutes konnte der Nachweis geführt werden, daß thyreotropes Hormon den Inkrethaushalt, d. h. die Aktivität der Schilddrüse steigert, da schilddrüsenbiologische Fragen durch den Jodstoffwechsel relativ sicher und in quantitativ meßbarer Form erfaßt werden können. Ist doch die infolge der Behandlung mit thyreotropem Hormon gegenüber der Norm vermehrt ausgeschüttete Menge Schilddrüsenhormon so gering, daß sie trotz hormonaler Wirksamkeit einen direkten Nachweis nicht sicher erlaubt. Erschwerend für diesen dürften ebenfalls sofortige weitgehende Verdünnung des Schilddrüseninkretes durch den Blutstrom und rasche Ausscheidung sein. Durch Feststellung der Jodstoffwechselgrößen und den Vergleich der biologischen Wirkungen des thyreotropen Hormons mit denjenigen des Schilddrüsenhormons gelang es fast völlige Kongruenz der Wirkungseigenschaften beider Hormone nachzuweisen (Aron, Löb, Eitel, Löser u. a.). Der sicherste Beweis dafür, daß die Wirkungen des thyreotropen Hormons über die Schilddrüse zustande kommen, war allerdings durch die Tatsache erbracht, daß dieselben durch Thyreoidektomie in Wegfall kommen. Zajn zeigte bei einem schilddrüsenlosen Hund, daß das thyreotrope Hormon auch unwirksam bleibt, wenn der Grundumsatz des thyreoidektomierten Tieres durch Gaben von getrockneter Schilddrüse normalisiert wurde. — Der Schilddrüse kommt demnach als Umschaltstelle in dem vom H. V. L. beherrschten innersekretorischen System große Bedeutung zu. Für die Wirkung des thyreotropen Hormons ist also Vorhandensein genügend funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes Voraussetzung.

Schon lange vor der Entdeckung des thyreotropen Hormons war die Möglichkeit einer Beeinflussung der Amphibienmetamorphose durch Hypophysenextrakte bekannt. Auf einer bestimmten Entwicklungsstufe geht beim Amphibium vom H. V. L. ein hormonaler Reiz aus, der die Thyreoidea zur Entwicklung bringt und zur Sekretion anregt. Erst dadurch kommt die Metamorphose in Gang. Nach Adler und Allan bleiben hypophysektomierte Froschlarven in dauerndem Larvenstadium. Hogben, Hoskins, Uhlenhuth, Schwarzbach, Spaul u. a. konnten die Metamorphose durch Hypophysenextrakte fördernd beeinflussen. Obgleich diese auch durch Substanzen nichtthyreogener Art beschleunigt werden kann und es noch nicht sicher entschieden zu sein scheint, ob dieser Metamorphosestoff aus dem H. V. L. mit dem thyreotropen Hormon völlig identisch ist, da ersterer nach den Angaben verschiedener Autoren kochbeständig gefunden wurde, das thyreotrope Hormon dagegen als thermolabil gilt, war die Metamorphosewirkung für den Nachweis der thyreotropen Funktion des H. V. L. wichtiges Beweisglied.

Der thyreotrope Wirkstoff steigert, wenn auch nicht ganz so stark

wie Schilddrüsenpräparate, die Resistenz der weißen Maus gegen Acetonitril im Reid-Huntschen Versuch (Paal, Jonas, Horejsi. Serum von Kaninchen und Menschen, welche mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, wirkt ähnlich (Paal). Diese Reaktion ist ebenfalls nicht streng spezifisch, da sie nicht nur von der Thyreoidea und dem H. V. L., sondern auch von anderen Inkretdrüsen ausgehen kann und in gewissem Umfange durch Follikelhormon, Adrenalin usw. gezeitigt wird. Immerhin kommen dem H. V. L. und noch mehr den Schilddrüsenextrakten insofern Sonderstellung zu, als sie noch in hohen Verdünnungen positive Reaktion zeitigen. Da thyreotropes Hormon peroral verabreicht weder die Morphologie der Schilddrüse noch den Stoffwechsel beeinflußt, positive Reid-Hunt-Reaktion dagegen angeblich auszulösen vermag, glauben Öhme, Paal und Kleine, daß das acetonitrilresistenzverleihende Prinzip des H. V. L. nicht mit dem thyreotropen Hormon identifiziert werden könne, obwohl es bezüglich Wirksamkeit wie das thyreotrope Hormon an die Gegenwart der Schilddrüse gebunden ist. Auch Junkmann schließt aus einer durch einen H. V. L.-Extrakt möglichen Steigerung der Acetonitrilresistenz keinesfalls mit Sicherheit auf die Anwesenheit eines die Thyreoidea histologisch aktivierenden Prinzips, da Reid-Hunt-Test und histologischer Schilddrüsentest nicht immer parallel gehen. In diesem Zusammenhang führt Junkmann ferner das verschiedene Verhalten beider Wirkungsfaktoren gegen Wärme und Ultrafiltration an. Paal, der ebenfalls eine Wirkung von H. V. L.-Extrakten im Reid-Huntschen Versuch fand, hält es für wahrscheinlich, daß die betreffende Substanz mit derjenigen identisch ist, welche die Metamorphosebeschleunigung auslöst.

Eine wichtige biologische Wirkung des thyreotropen Hormons betrifft den Stoffwechsel. Bereits kurze Zeit nach der Injektion des Hormons steigt beim Menschen und Tier der Grundumsatz mächtig an (Siebert, Smith, Verzar u. v. a.). Diefenbach konnte bei Ratten bereits 1,5 Stunden, bei Meerschweinchen 24 Stunden nach der Injektion des Hormons eine Erhöhung desselben feststellen. Zwischen der Hormondosis und der Grundumsatzsteigerung ließen sich quantitative Beziehungen nachweisen; eine Tatsache, die Schödel veranlaßte, auf dieser Grundlage ein Testverfahren auszuarbeiten.

Nach den Untersuchungen von Paal betrifft die Stoffwechselsteigerung besonders Leber, Niere, Lunge, Haut, Herzmuskulatur, in geringem Maße auch die Nebennieren und den Vagus, nicht dagegen den Zwerchfellmuskel. Reiß, Hochwald und Druckrey stellten in Stoffwechseluntersuchungen an isolierten Organen fest, daß thyreotropes Hormon die Oxydationen der Niere um 30—50%, diejenige der Leber um 40—70% steigert. Die maximale Wirkung war bereits nach 1—2 Stunden eingetreten. Durch weitere Zufuhr von thyreotropem Hormon wurde dieselbe nicht gesteigert, sondern im Gegenteil verringert. Genannte Autoren dehnten ihre Untersuchungen auch auf das Jensen-Sarkom aus, konnten ein von der Norm abweichendes Verhalten jedoch nicht feststellen. Für den Beweis der über die Schilddrüse erfolgenden Wirkung des thyreotropen Hormons führten Reiß, Hochwald und Druckrey Kontrollunter-

suchungen durch, in denen sie der Nährflüssigkeit Schilddrüsenhormon beimengten. Dieses zeitigte dieselben Ergebnisse wie das thyreotrope Hormon. Auch durch größte Thyroxingaben konnten keine stärkeren Wirkungen erzielt werden als mit thyreotropem Hormon. Die quantitativen Verhältnisse blieben dabei unberücksichtigt. Verzar und Vahl stellten fest, daß thyreotropes Hormon beim thyreoidektomierten Tier den Gaswechsel erniedrigt, fanden also eine stoffwechselsenkende Wirkung der H. V. L.-Präparate, die beim normalen Tier durch die Wirkungen derselben auf die Schilddrüse überdeckt werden. Auch Diefenbach konnte mit thyreotropem Hormon bei thyreoidektomierten Tieren eine Steigerung des Gaswechsels nicht mehr erreichen, fand im Gegenteil als Folge der Behandlung mit dem Hormon eine Erniedrigung unter die Ausgangswerte.

Feuling untersuchte unter gleichen Bedingungen verschiedene H. V. L.-Hormonpräparate bezüglich ihrer Wirkung auf den Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Wirkung beim gesunden Menschen und Tier. Durch thyreotropes Hormon wurde der Gaswechsel bis zu 35% gesteigert, die spezifisch-dynamische Wirkung erfuhr dagegen eine Abschwächung gegenüber der Norm. Der respiratorische Quotient blieb unbeeinflußt. Schittenhelm und Eisler stellten ebenfalls fest, daß thyreotropes Hormon beim Menschen den Stoffwechsel beträchtlich steigert, die spezifisch-dynamische Wirkung dagegen herabsetzt. Demgegenüber fanden Mahaux u. v. a. eine Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung. Scowen erzielte bei 2 gesunden Menschen durch Injektionen von täglich 1200 bzw. 400 E. thyreotropes Hormon während 3 Tagen eine Stoffwechselsteigerung von 40—45%. Nach Absetzen der Behandlung ging diese wieder zurück. Mit der Stoffwechselerhöhung nimmt der Sauerstoffverbrauch zu. Houssay und Rietti fanden bei normalen weißen Ratten nach Vorbehandlung mit H. V. L.-Präparaten erhöhte Sensibilität gegen Sauerstoffmangel. Bei schilddrüsenlosen weißen Ratten trat diese nicht in Erscheinung. Auch der Sauerstoffbedarf überlebender Gewebe von mit thyreotropem Hormon behandelten Tieren ist erhöht (Reiß, Hochwald, Druckrey).

Außer dieser Erhöhung des Grundumsatzes bewirkt das thyreotrope Hormon bei entsprechender zeitlicher und mengenmäßiger Dosierung beim Menschen und Tier die bekannten Hyperthyreosesymptome. Eitel und Löser fiel bei fast allen unter der Wirkung des thyreotropen Hormons stehenden Versuchstieren (Meerschweinchen) gesteigertes Nahrungsbedürfnis auf. Erregungserscheinungen waren kaum ausgeprägt, Temperatursteigerungen fehlten. — Durchfälle wurden nicht beobachtet. Bei der Sektion konnten außer den schon mikroskopisch erkennbaren starken Schilddrüsenveränderungen besondere Befunde nicht erhoben werden. Nach Heinemann fehlen bei Ratten und Meerschweinchen, denen thyreotropes Hormon auch in sehr hohen Dosen intraperitoneal injiziert wird, die für die Basedow'sche Krankheit so charakteristischen Veränderungen der inneren Organe. Die in der Leber auftretende zentrale Stauung führt nur an wenigen Stellen zur Nekrose. Trotz Abnahme des gespeicherten Glykogenes und Fettes ließ sich gelegentlich auch nach Zufuhr höherer Dosen

thyreotropen Hormones in den peripheren Teilen der Rattenleber noch Glykogen nachweisen. In den Nieren wurde Stauungshyperämie der Glomeruli gefunden. Schwerere Veränderungen am Herzmuskel waren nicht in Erscheinung getreten.

Eine exophtalmusauslösende Wirkung der H. V. L. Extrakte wurde bereits 1922 sowohl beim normalen als auch beim thyreoidektomierten Axolotl von Hogben und Spaul beobachtet. Löb, Friedmann, Friedgood fanden beim Meerschweinchen dieselbe Wirkung; Schokkärt bei der Ente. Nach den Angaben von Marine und Rosen ist für die Entwicklung eines Exophtalmus durch thyreotropes Hormon Überfunktion, selbst Vorhandensein der Thyreoidea keineswegs Voraussetzung. Dieser bleibt und verstärkt sich sogar während Perioden, in denen die übrigen Wirkungen des thyreotropen Hormons infolge Refraktärstadiums der Schilddrüse (Friedgood), Thyreoidektomie (Marine, Smelsen) oder Thyroxinblockierung der Schilddrüse nicht mehr in Erscheinung treten. Nach den Angaben von Mahaux bildet sich der Exophtalmus 8—10 Tage nach der letzten Injektion zurück, kann jedoch auch chronisch werden. Narkose, Tod, Entfernung des Halssympathicus bringen ihn angeblich zum Verschwinden (Marine und Rosen), ebenfalls starke Kachexie des Versuchstieres (Friedgood).

Von den Wirkungen des thyreotropen Hormons auf den Zucker, Eiweiß und Fettstoffwechsel, Mineral und Wasserhaushalt, ist der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel am genauesten erforscht. Verabreichung höherer Dosen des thyreotropen Hormons führt zur Abnahme des Leberglykogenes. Nach Eitel, Löhr und Löser läßt sich der Eintritt der Glykogenverarmung beim Meerschweinchen oft schon 2 Stunden nach der Injektion des Hormons analytisch erfassen. Die Leber verliert ihre Fähigkeit, Glykogen und Fett abzulagern, wodurch eine Fett- und Glykogen-Verarmung derselben eintritt (Abelin). Steigerung der Schilddrüsenfunktion und Abnahme des Glykogengehalts der Leber gehen nicht parallel, letztere tritt vielmehr erst nach einer gewissen Latenzzeit auf, hinkt der zunehmenden Schilddrüsenaktvität also nach. Immerhin steigt die Intensität des hyperthyreotischen Bildes mit der Zunahme des Unvermögens der Leber, Glykogen zu speichern. Eitel und Löser fanden ein fast gesetzmäßiges Verhalten zwischen Schilddrüsengewicht und Glykogengehalt der Leber. Hohem Schilddrüsengewicht entsprach niedriger Leberglykogenwert und umgekehrt. Nach 7—11tägiger Behandlung der Versuchstiere (Meerschweinchen) mit thyreotropem Hormon stellten sie nahezu völliges Fehlen des Leberglykogenes fest. Die durch thyreotropes Hormon ausgelöste Glykogenverarmung der Leber ist reversibel. Das Muskelglykogen wird durch das Hormon nicht wesentlich beeinflußt. Allerdings wies Lederer bei Meerschweinchen, welche unter dem Einfluß des thyreotropen Hormons standen, Zunahme des Herzgewichtes und damit einhergehende Verminderung selbst des Glykogengehaltes des Herzmuskels nach.

Die Angaben über den Einfluß des thyreotropen Hormons auf den Blutzucker sind noch uneinheitlich. — Jonas stellte bei gesunden Menschen und Basedowkranken ohne nachweisbare Störungen im Kohlehydrat-

stoffwechsel nach Verabreichung des Hormons eindeutigen Anstieg der Blutzuckerwerte und in einigen Fällen Verlängerung der alimentären Hyperglykämie und alimentären Glykosurie fest. Bei 2 Basedowikern mit Störungen im Kohlehydratstoffwechsel waren diese Erscheinungen besonders deutlich. Auch bei einer Myxödemkranken stiegen die Blutzuckerwerte. Die durch das thyreotrope Hormon ausgelösten Veränderungen im Kohlehydratstoffwechsel glichen also in den meisten Punkten völlig den bei der Basedow'schen Krankheit vorkommenden. Sie traten meist später auf als die Grundumsatzsteigerung. Auch Rothschild und Staub wiesen beim Kaninchen in Untersuchungen 7 und 24 Stunden nach der Injektion von 500—1000 Ms. E. thyreotropem Hormon Anstieg des Blutzuckers nach. Bei längerer Behandlung mit dem Hormon ging er auf normale Werte zurück. Nach Hölger und Zell werden die Wirkungen von Thyroxin und thyreotropem Hormon auf den Blutzuckerspiegel und Wärmehaushalt durch Ergotamin und Atropin unterdrückt, kämen demnach durch Erregung parasympathischer Zentren zustande. Durch Insulin wurde die blutzuckersteigernde Wirkung vollständig gehemmt. Verf. schließen daraus auf ein sehr verschiedenes und wechselndes Eingreifen der Hypophyse in Verbindung mit den einzelnen Hormonen in den Zuckerstoffwechsel. — Horsters, Kotschneff, Zunz und La Barre stellten als Folge der Behandlung mit thyreotropem Hormon eine Blutzuckersenkung fest. Horsters beobachtete bei einigen Kranken nach Verabreichung höherer Dosen thyreotropen Hormons (500—1000 Ms. E.) einen dem hypoglykämischen Schock ähnlichen Zustand. Als Ursache dafür fand er eine beträchtliche, außerhalb der physiologischen Variationsbreite liegende Blutzucker- und damit etwa parallel verlaufende Blutdrucksenkung. Er hält diese Erscheinungen vom Zustand des Leberparenchyms abhängig, da sie beim Gesunden nicht oder nur wenig ausgeprägt, bei Patienten mit Störungen im Leberglykogenstoffwechsel dagegen besonders deutlich auftraten. So war bei einem Ikteruskranken 100 Minuten nach der Injektion von 500 Ms. E. im nüchternen Zustand der Blutzucker um 44% gesunken. Auch bei Diabetikern trat nach Injektion des Hormons des öfteren eine Blutzuckersenkung ein. Diese betrug gegenüber dem Nüchternwert maximal bis 40%. Die durch das thyreotrope Hormon ausgelöste Blutzuckersenkung ist nach Horsters komplexer Natur. Sie zeigte sich beim normal genährten Tier nur in einem deutlichen Tieferwerden der kurzzeitigen kleinen Schwankungen der Blutzuckerwerte. Die niedrigsten Blutzuckerwerte wurden durchschnittlich 80—100 Minuten nach der Injektion des Hormons festgestellt. Nach 120 Minuten begann die Blutzuckerkurve bereits wieder anzusteigen. Bei Kranken mit Leberparenchymschaden hielt die Senkung jedoch länger an. In langfristigen Versuchen wies Horsters nach, daß das thyreotrope Hormon eine Steigerung der Assimilationsfähigkeit für Kohlehydrate bewirken kann, die auch in einer gleichzeitig feststellbaren Phosphatretention Ausdruck findet. Er kommt daher zu dem Schluß, daß thyreotropes Hormon auf den Kohlehydratstoffwechsel wie Insulin wirken kann und vermutet, daß ein Teil der insulinartigen Substanzen im Harn dem thyreotropen Hormon nahestehen, da auch letzteres im Harn nach-

gewiesen worden sei. — Zunz und La Barre stellten beim narkotisierten Hund nach i. v. Injektion von 45—70 E. thyreotropem Hormon einen Blutzuckersturz fest, der zwischen 110 und 180 mg pro L. betrug und sein Maximum 2 Stunden nach der Injektion erreichte. Beim thyreoidektomierten Hund trat dieser nicht ein. Verfasser zeigten, daß der infolge Behandlung mit thyreotropem Hormon eintretende Blutzuckerabfall durch Ausschüttung von Thyreoideainkret ausgelöst wird, das humoral die Insulinsekretion anregt. Kotschneff stellte bei Hunden schon nach der Injektion von 20 E. thyreotropem Hormon einen Anstieg der Insulinsekretion fest. Nach Verabreichung von 60 E. wurde diese sehr deutlich. Der Höchstwert entsprechend 2 klinischen Einheiten in 100 ccm Blut war 30 Minuten nach der Injektion erreicht.

Silberstein, Gottdenker und Geiger fanden bei Katzen, denen 16 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme 150 Ms. E. thyreotropes Hormon i. v. injiziert wurde, Anstieg des Blutfettes um teilweise mehr als 25% gegenüber dem Ausgangswert. Das Maximum trat im allgemeinen 4 Stunden nach erfolgter Injektion ein. Bei gleichzeitiger peroraler Darreichung von 50 ccm Olivenöl wurde meist Verlängerung der alimentären Hyperglykämie beobachtet.

Nach den Untersuchungen von Pugsley und Irving tritt bei Hunden und Ratten nach intraperitonealer Injektion von thyreotropem Hormon eine Senkung des Serumcholesteringehaltes ein. Bei einem Hund, dem die Thyreoidea, Parathyreoidea und Hypophyse extirpiert wurden, war diese Wirkung des thyreotropen Hormons nicht mehr festzustellen.

Während Eitel, Löhr und Löser; Silberstein und Gottdenker im Tierversuch nach Verabreichung größerer Dosen des thyreotropen Hormons eine mit der Abnahme des Leberglykogens einhergehende Acetonämie feststellten, fanden Junkmann und Schöller, ebenfalls Böhnheim und Heimann eine solche nicht. Eitel, Löhr und Löser wiesen bei weißen männlichen Ratten mit einem Gewicht von 140—170 g bereits 2 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 400 Ms. E. thyreotropem Hormon eine Steigerung der Gesamtacetonkörper im Blut von 10,52 mg% auf 25,2 mg% nach. Das Maximum der Erhöhung trat zu verschiedenen Zeiten ein. Bei kleineren Dosen ergaben sich zweigipflige Kurven. 24 Stunden nach der Injektion war die Wirkung abgeklungen. Da der Acetonkörperspiegel verschiedener Tiere derselben Art größere Schwankungen zeigt, wurden Differenzen bis ½ mg% nicht gewertet.

Untersuchungen über den Kreatinstoffwechsel und seine Beziehungen zur Hypophyse und Schilddrüse liegen von Vanoli, Schittenhelm, Böhler vor. Ausscheidung von Kreatin im Harn geht mit Abnahme des Glykogengehalts der quergestreiften Muskulatur einher. Schittenhelm und Bühler wiesen nach, daß außer den Keimdrüsen sowohl der Hypophyse als auch der Thyreoidea im Kreatinstoffwechsel Bedeutung zukommen. Spontankreatinurie trat besonders bei Kranken mit Störungen von seiten der Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüsen in Erscheinung. Die Bedeutung der Thyreoidea im Kreatinstoffwechsel fand in der in zahl-

reichen Fällen von Basedow'scher Krankheit nachgewiesenen Kreatinurie Ausdruck. Bei Myxödemkranken wurde eine solche nicht gefunden, konnte jedoch bei mehreren der Patienten durch thyreotropes Hormon, ebenfalls durch Thyroxin, ausgelöst werden.

Über die Wirkungen des thyreotropen Hormons auf den Mineralhaushalt liegen nur wenige Angaben vor. Für das spezifische Gewicht des Harns und die Chlorausscheidung fand Horsters kein einheitliches Verhalten. Bei Diabetikern, welche längere Zeit mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, stellte er eine Kochsalzausschüttung fest, bei Patienten mit Leberparenchymschaden dagegen eine Kochsalzretention. Schneider und Widmann wiesen eine unter dem Einfluß des Hormons eintretende Abnahme des Natriumgehalts der Leber und des Plasmas nach. Die Chlor- und Kaliumwerte blieben unverändert (diese Untersuchungsergebnisse lassen sich wohl infolge der Schwierigkeit des Nachweisverfahrens nicht halten).

Die Wirkungen des thyreotropen Hormons auf den Kreislauf gleichen in vielen Punkten denjenigen des Schilddrüsenhormons. Letzteres führt bei vermehrter Ausschüttung infolge Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels zu einer Erhöhung des Minutenvolumens des Herzens (Bansi). Rihl, Östreicher und Reiß stellten in vergleichenden Versuchen über die Wirkungen von Thyroxin und thyreotropem Hormon auf die Herzschlagfrequenz beim Kaninchen fest, daß im einmaligen Versuch thyreotropes Hormon im Gegensatz zu Thyroxin prompten Anstieg der Pulsfrequenz auslöst, bei weiterer Zufuhr des Hormons jedoch ein allmählicher Rückgang derselben, in einigen Fällen selbst bis unter die Norm, eintritt. Thyroxin bewirkte dagegen bei Verabreichung über längere Zeit kontinuierlichen Anstieg der Pulsfrequenz bis zum Tode der Versuchstiere.

Horsters stellte am isolierten Warmblüterherz (Kaninchen) fest, daß kleine Hormondosen in der Durchströmungsflüssigkeit, die beim Menschen etwa 100 Ms. E. auf 5 Liter Blut entsprechen, eine Tonisierung der Ventrikelmuskulatur bewirken, die sich in einer Verkleinerung des Herzmuskels, Verlangsamung und Vertiefung des Herzschlages zeigte. Gleichzeitig sank die Coronardurchströmung um etwa 10%. Diese Erscheinungen waren reversibel. Erst bei Hormondosen, nahe den toxischen, wurden Schädigungen wie Dauertonus und Pulsverlangsamung erkennbar. Auch diese waren bei nur kurzdauernder Einwirkung rückbildungsfähig. Große Dosen thyreotropes Hormon hatten Herzflimmern und Herztod zur Folge.

Ferronnini untersuchte bei 3 Meerschweinchengruppen die Beeinflußbarkeit der Schlagfrequenz des Sinusknotens durch Thyroxin und thyreotropes Hormon. Die Versuchstiere wurden 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet, die den Sinusknoten enthaltende Muskelbrücke herauspräpariert und in sauerstoffdurchperlter Soejimalösung suspendiert. Die Vorhofsfrequenz betrug bei den Muskelpräparaten, welche von Tieren stammten, denen in drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich 0,5 mg Thyroxin subkutan injiziert wurde 345—380 Schläge pro Minute, bei den von nicht vorbehandelten Tieren entnommenen dagegen 260—298 Schläge.

Thyroxin bewirkte demnach eine Steigerung der Schlagfrequenz von 32%. Bei Ausdehnung des Versuches auf 8 Tage mit täglichen Injektionen von 0,5 mg Thyroxin wurden 320—340 Schläge pro Minute gezählt (= 18,5% Steigerung). Injektionen von 100 E. thyreotropem Hormon pro die während drei aufeinanderfolgenden Tagen bei der 3. Versuchsgruppe zeitigte 310 bis 365 Schläge pro Minute (= 19% Steigerung).

Bei manchen Kranken fand Horsters eine mit der Abnahme des Blutzuckers parallel verlaufende blutdrucksenkende Wirkung des thyreotropen Hormons. Diese trat bei jugendlichen hypotonischen Diabetikern, die eine Acidosis, also Störugen im Fettstoffwechsel aufwiesen, besonders stark in Erscheinung. In Kontrollbestimmungen wurden bei diesen Kranken Blutdruckwerte von 60/40 und 55/40 mg Hg gemessen. Auffällig war, daß sich die Patienten während der starken Blutdruckerniedrigung auch bei Wiederholung des Versuchs subjektiv wohlfühlten und körperliche Leistungen vollbringen konnten. Einige Male trat allerdings eine gewisse Abstumpfung gegen äußere Eindrücke auf. Bei Kranken mit Leberparenchymschädigung löste das thyreotrope Hormon eine ähnlich starke Blutdrucksenkung aus. Im Elektrokardiogramm wurde in einigen Fällen die Überleitungszeit P Q um ein Geringes kürzer, einmal nahm die Breite von Q R S etwas zu. Rhythmusstörungen wurden nicht beobachtet. Ein direkter Antagonismus zwischen thyreotropem Hormon und vasopressorischem Hypophysenhinterlappenhormon in Bezug auf den Blutdruck war nicht festzustellen. Das Minimum wurde im allgemeinen 40—60 Minuten nach der Injektion des thyreotropen Hormons erreicht. Die Blutdruckamplitude blieb etwa gleich.

Thyreotropes Hormon fördert die Diurese, mobilisiert das Gewebswasser und führt zur Ausschwemmung latenter Ödeme. Rothschild, Staub und Mezey wiesen die Diuresewirkung des thyreotropen Hormons bei der männlichen Maus bereits 4 Stunden nach der Injektion nach. Sie halten es daher für unwahrscheinlich, daß dieselbe indirekt über die Schilddrüse zustandekommt. Durch Hypophysenhinterlappenpräparate konnten Verf. die diuretische Wirkung des thyreotropen Hormons hemmen.

Löser A. und Trikojus stellten fest, daß der Gehalt der Nebennieren an Vitamin C, der bei normalen Meerschweinchen 0,85—1,28 mg pro Gramm Gewicht beträgt, nach täglichen Injektionen von 20—30 M. E. thyreotropem Hormon während drei aufeinanderfolgenden Tagen deutlich abnimmt. Während 12tägiger Behandlung sank er auf 0,75 mg/g, bei weiterer Zufuhr von thyreotropem Hormon nahm er wieder zu und betrug nach 71 Tagen 1,44 mg/g. Gleichzeitig stieg das Gewicht der Nebennierenrinde stark an. Der Ascorbinsäuregehalt der Leber nahm bei Beginn der Behandlung zu, wurde jedoch später wieder normal. Gleichzeitige Verabreichung von thyreotropem Hormon und Vitamin C führte sowohl in den Nebennieren als auch in der Leber zu einer Speicherung von Vitamin C. Da die Vergrößerung der Nebennierenrinde ebenfalls in Erscheinung trat, ist diese nicht durch Vitamin-C-Mangel bedingt.

Rowlands und Parkes fanden bei Meerschweinchen, welche mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, Uterusvergrößerung.

Als Wirkung des thyreotropen Hormons auf das Zentralnervensystem wird die Steigerung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber physiologischen Reizen angeführt, die in analoger Weise auftritt, wie durch Thyroxinbehandlung (Spielmann).

Nach den Untersuchungen von Noether vermag thyreotropes Hormon die Eilegetätigkeit des Huhnes temporär zu unterdrücken.

In Versuchen über die Beeinflußbarkeit der Vitalfärbung mit Trypanblaulösung durch thyreotropes Hormon fand Howe bei Meerschweinchen, welchen täglich während 3 Tagen 150 E. thyreotropes Hormon intraperitoneal injiziert wurde, eine gegenüber der Norm gesteigerte Ausscheidung des Farbstoffes im Urin. Auch wurde verstärkte Speicherung des Farbstoffes besonders in der Thyreoidea und den Kupfferschen Sternzellen der Leber gefunden. — Demnach führt die durch thyreotropes Hormon bedingte Stoffwechselsteigerung zu vermehrtem Farbstofftransport.

Vorkommen des thyreotropen Hormons.

Thyreotropes Hormon wurde im H. V. L. des Menschen und fast aller Tiere nachgewiesen. Tanabe hält es für wahrscheinlich, daß die Hauptzellen des H. V. L. an der Produktion des thyreotropen Hormons beteiligt sind, da die Hypophysen von Kaninchen und Ratten, welchen künstlich Frakturen gesetzt wurden, erhebliche Hypertrophie und Hyperplasie der Hauptzellen des H. V. L. aufwiesen und die Hypophysenextrakte dieser Tiere an der Meerschweinchen-Schilddrüse gegenüber der Norm gesteigerte thyreotrope Wirksamkeit zeigten. — Der Hormongehalt des H. V. L. erweist sich im allgemeinen um so größer, je aktiver die Thyreoidea des betreffenden Tieres ist. Nach Junkmann liefert 1 kg Trockendrüse aus dem H. V. L. vom Rind 250 000—500 000 Ms. E., 1 kg Trockendrüse aus Hypophysen vom Schaf 1 000 000 Ms. E. — von der Ratte 4—8 Millionen Ms. E. thyreotropes Hormon. Löser fand pro kg Trockenhypophysenvorderlappen vom Pferd etwa 70 000 Ms. E., vom Schwein als niedrigsten Wert 3 000 000 Ms. E. thyreotropes Hormon. — Für 1 kg H. V. L. Trockenpulver sind beim Schwein 20 000—25 000, beim Rind durchschnittlich 3000 Hypophysenvorderlappen erforderlich. 1 kg Trockendrüse der Hypophyse des Menschen enthält nach Müller, Eitel und Löser 150 000 bis 1 000 000 Ms. E. thyreotropes Hormon. Letztgenannte Autoren stellten in den Hypophysen von Menschen, welche an Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten verstorben waren für das thyreotrope Hormon gegenüber der Norm erhöhte Werte fest. Abhängigkeit des Gehaltes an thyreotropem Hormon vom Alter und Geschlecht, sowie Beziehungen zum morphologischen Schilddrüsenbild waren nicht nachweisbar. — Aus den Tierexperimenten von Hohlweg und Junkmann geht hervor, daß eine Vermehrung des thyreotropen Hormons in der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse nicht eintritt. Zeckwer, der die Werte für das thyreotrope Hormon in den Hypophysen thyreoidektomierter Ratten mit denjenigen in den Hypophysen normaler Geschwistertiere verglich, fand im histologischen Schilddrüsentest keinen deutlichen Unterschied im Hormongehalt, stellte jedoch bei der Auswertung durch die Gewichtsmethode in

den Hypophysen der thyreoidektomierten Tiere stärkere thyreotrope Wirksamkeit fest als in denjenigen der Normaltiere Chen und van Dyke fanden auch in den Hypophysen thyreoidektomierter Kaninchen höhere Werte für das thyreotrope Hormon als in denjenigen normaler Tiere. Das Hypophysengewicht war größer als der Norm entsprach. Bei weiblichen Tieren traten die Veränderungen weniger deutlich in Erscheinung als bei männlichen. — Löser A. und Thompson wiesen bei Ratten nach, daß der Gehalt der Hypophyse an thyreotropem Hormon unter der Behandlung mit großen Joddosen ansteigt, bei kleinen Jodgaben abnimmt.

In diesem Zusammenhang sind auch die Jodanalysen von Koppendörffer interessant. Er fand die Hypophyse des gesunden Menschen jodhaltig. Die Hypophysen von Männern wiesen einen durchschnittlich höheren Jodgehalt auf als diejenigen von Frauen und von Menschen, die plötzlich und aus voller Gesundheit starben. Führten Krankheiten zum Tode, die kachektische Zustände auslösten, insbesondere Carcinose, Tuberkulose, chronisch-septische Prozesse, so war der Jodgehalt stark herabgesetzt. Ferner war auffallend, daß in allen Fällen, in welchen Lebercirrhose oder toxische Leberdystrophie Todesursache waren, mit dem angewandten Verfahren Jod in der Hypophyse nicht nachgewiesen werden konnte. Auch die Hypophysen von Schwangeren wurden unabhängig von der Todesursache der Frauen völlig jodfrei gefunden. Beziehungen zwischen dem Jodgehalt der Hypophyse und den Werten für das thyreotrope Hormon waren nicht nachweisbar. Das thyreotrope Hormon ist jodfrei.

Das Vorkommen des thyreotropen Hormons in den Körperflüssigkeiten und Organen ist bis heute noch umstritten. Während Aron, Kleine, Paal u. a. im Blut und Harn von Menschen und Tieren thyreotropen Wirkstoff angeblich nachwiesen, konnten Houssay, Janßen, Löser, Löb u. a. diese Untersuchungsergebnisse nicht bestätigen. Löser fand das Hormon beim normalen Hund allerdings in kleinen, beim thyreoidektomierten in deutlich nachweisbaren Mengen im Blut. Giedosz untersuchte den Harn von 10 gesunden und 45 kranken Menschen auf seinen Gehalt an thyreotropem Hormon. Es wurden jeweils 8 ccm filtrierter Morgenharn im Abstand von 24 Stunden während zwei aufeinanderfolgenden Tagen 2 kg schweren Kaninchen i. v. injiziert. Der Harn Gesunder löste in etwa ⅓, derjenige der Kranken in der Hälfte der Fälle Aktivitätszeichen an den Kaninchenschilddrüsen aus. Sowohl bezüglich positiver als auch hinsichtlich negativer Reaktionen ließen sich irgendwelche Beziehungen zu den bestehenden Krankheiten nicht feststellen. Die Frage, ob die Veränderungen als Wirkungen des thyreotropen Hormons zu deuten sind, läßt der Autor offen. Antognetti und Geriola konnten auch im Harn von Basedow-Kranken thyreotropes Hormon nicht nachweisen. Bei Myxödemkranken war das Ergebnis ebenfalls meist negativ und nur ausnahmsweise zweifelhaft. Junkmann konnte im Harn, auch in dem gravider Frauen, selbst mit dem Anreicherungsverfahren thyreotropes Hormon nicht nachweisen. Auch bei der Untersuchung von Menschenblut erhielt er negative Ergebnisse. Gegenteilige Befunde führt er auf positive Bewertung solcher histologischer Veränderungen der Schilddrüse bei der Austestung

zurück, wie sie auch spontan auftreten können. Blut oder Serum von gesunden Kaninchen zeigte keine thyreotrope Wirkung, förderte jedoch diejenige des thyreotropen Hormons. — Aron, der thyreotropes Hormon angeblich im Blut und Urin des Menschen nachweisen konnte, stellte in Untersuchungen bei einer größeren Zahl Patienten mit endokrinen Störungen fest, daß sich der Hormonspiegel des thyreotropen Hormons immer auf demselben Niveau bewege, wie derjenige des gonadotropen Hormons.

Schittenhelm und Eisler fanden in Bestimmungen des thyreotropen Hormons im Zentralnervensystem und Liquor cerebrospinalis bei der Katze nur in der Hypophyse, im Zwischenhirn und Liquor c. eindeutig nachweisbare Mengen des Hormons. Die in der Hypophyse gefundenen Werte waren dreimal höher als diejenigen im Zwischenhirn.

Sturm und Schöning wiesen angeblich auch in nichthypophysären Organen, insbesondere im Ovar und in der Nebennierenrinde; Heyl in Nebennierenextrakten thyreotrop wirkende Substanzen nach. Emerson und Kendall überprüften diese Untersuchungsergebnisse mittels des histologischen Schilddrüsentestes am Meerschweinchen. Sie kamen zu völlig negativen Befunden. Auch Mc Ginty und Mc Cullough, die nach vier verschiedenen Methoden aus Ovarien Extrakte herstellten und diese beim Meerschweinchen auf ihre thyreotrope Wirksamkeit untersuchten, konnten die Angaben nicht bestätigen.

Aron lehnt in Anlehnung an seine Versuche bei Meerschweinchen eine Durchlässigkeit der Placenta für das thyreotrope Hormon ab. In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von Kleine. Dieser konnte eine thyreotrope Wirkung der Placenta und des Blutes von Foeten, deren Muttertiere mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, nicht nachweisen. Auch Schittenhelm und Eisler geben an, daß thyreotropes Hormon weder die Placenta passiert, noch in die Milch der Muttertiere übertritt. — Döderlein zweifelte diese Ergebnisse an, da er dem thyreotropen Hormon Bedeutung für reguläres Fruchtwachstum zusprach und es für unwahrscheinlich hielt, daß die Durchlässigkeit der einzelnen H. V. L.-Hormone eine verschiedene sein sollte, nachdem diese für das gonadotrope Hormon bewiesen worden war. Er konnte dann auch bei den Jungen von zwei Meerschweinchen, die er während der Schwangerschaft mit thyreotropem Hormon behandelte, am ersten Lebenstage deutliche Aktivitätszeichen der Thyreoidea feststellen, die bei den Jungen, welche von nicht behandelten Tieren stammten, fehlten. Auf Grund dieser Feststellungen glaubt er den Beweis dafür erbracht zu haben, daß das thyreotrope Hormon für die Placenta durchgängig ist und die Thyreoidea der Foeten diaplacentar in derselben Weise beeinflußt, wie die Schilddrüsen heranwachsender und erwachsener Tiere bei direkter Zufuhr.

Löser zeigte, daß durch Injektion einverleibtes thyreotropes Hormon bei gesunden Tieren nur kurze Zeit, bei thyreoidektomierten Tieren dagegen länger im Blute nachweisbar ist. Die Ausscheidung des Hormons erfolgt durch den Harn. Auch nach der Nierenpassage entfaltet es seine Wirksamkeit. Eine Speicherung des thyreotropen Hormons in den Organen findet nicht statt.

Wertbestimmung des thyreotropen Hormons.

Durch die Isolierung des thyreotropen Hormons war wohl die qualitative Erfassung der thyreotropen Wirkung des H. V. L. möglich geworden. Es fehlte jedoch in Ermangelung chemisch erfaßbarer Eigenschaften für das Hormon noch ein praktisch brauchbares Verfahren für die quantitative Wertbestimmung desselben.

Während das thyreotrope Hormon theoretisch durch all seine Wirkungen, denen eine gewisse Spezifität zukommt, qualitativ nachgewiesen werden kann, verlangt die quantitative Wertbestimmung außer einer relativen Spezifität der Wirkungen für das thyreotrope Hormon noch das Bestehen einer gesetzmäßigen Abhängigkeit der durch das Hormon gezeitigten Veränderungen von der Hormondosis. Diese Voraussetzungen erfüllen unter Berücksichtigung der Genauigkeit und Einfachheit und damit allgemeiner Verwendbarkeit des Verfahrens wohl am ehesten die durch das Hormon ausgelösten histologischen Umbildungen und die Gewichtsveränderungen der Schilddrüse. Es handelt sich also um biologische Auswertungsmethoden. Erstgenanntes, auf der morphologischen Umbildung der Thyreoidea beruhendes, auch heute anerkanntes und übliches Verfahren gaben 1932 Junkmann und Schöller an. Als Versuchstiere benützen sie junge, 100 bis 150 g schwere weibliche oder männliche Meerschweinchen, da diese besonders empfindlich ansprechen. Das jugendliche Meerschweinchen scheint für die Untersuchungen über das thyreotrope Hormon überhaupt am geeignetsten zu sein. Größere und schwerere Meerschweinchen, wie sie Aron, Heyl, Laqueur benutzen, halten Junkmann, Schöller, Benatzi allerdings für ungeeignet, da bei diesen öfter spontan unspezifische Aktivitätszeichen in der Thyreoidea auftreten, welche zu Fehldeutungen Veranlassungen geben können. — Die Tiere werden unter bestimmten, gleichen Versuchsbedingungen gehalten (Ernährung etc.). Für eine Auswertung werden möglichst 5 Gruppen mit mindestens je 2 Tieren verwandt. Die vermutete Grenzdosis wird der 2.—3. Tiergruppe verabreicht. Die Injektionen erfolgen täglich zu gleicher Zeit während drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Schilddrüsen der so behandelten, 24 Stunden nach der letzten Injektion getöteten Versuchstiere werden histologisch untersucht.

Junkmann und Schöller unterscheiden für ihre Auswertung folgende vier histologische Zustandsbilder der Thyreoidea und bezeichnen diese mit —, +—, ++, +++.

—: Die Ruhedrüse mit flachem Follikelepithel. Die Zellkerne des Follikelepithels sind spindelförmig, dunkel gefärbt; das Colloid homogen, eosinophil.

+—: Geringgradige Aktivitätszeichen im Zentrum, seltener in den Randpartien der Drüse. Charakteristisch sind die höheren Follikelepithelien und deren mehr rundliche, etwas helleren Zellkerne. Stellenweise ist der Protoplasmagehalt der Epithelzellen deutlich vermehrt: das Colloid am Rande von Vakuolen durchsetzt.

++: Das Drüsenzentrum zeigt auffällige, die Randpartien gerade er-

kennbare +— Veränderungen. Die Follikelepithelien sind kubisch, stellenweise fast zylindrisch; ihre Kerne rund, chromatinarm, von der Zellbasis abgerückt. Deutliche Abnahme des jetzt basophilen Colloids und Mitosen der Drüsenzellen vervollständigen das Bild.

+++: Die ++ Veränderungen sind noch weiter gesteigert. Das Follikelepithel kann stellenweise mehrschichtig geworden sein. Das Colloid fehlt bis auf ein feines Trabelwerk oder vollständig. Zahlreiche Mitosen und eine sehr starke Hyperämie sind weiterhin charakteristisch.

Als positiv werden die Zustandsbilder ++ und +++ bewertet. +— wird als negativ beurteilt, da Veränderungen dieser Art wohl Folgen der Behandlung mit thyreotropem Hormon sein können, jedoch nicht sein müssen. Die Autoren empfehlen bei der Bewertung zweifelhafter Veränderung größte Zurückhaltung und insbesondere in den Fällen strenge Kritik, in welchen diese Veränderungen nur das Drüsenzentrum betreffen. Vorhandene Mitosen sprechen mit Sicherheit für ++. Die Hormongaben stufen Junkmann und Schöller wie 1 : 2 : 4 : 16 : 32 und legen die zu erwartende, eben noch positive Dosis, zwischen 2 und 4, um bei einem Teil der Versuchstiere noch Veränderungen zu bekommen, welche eine sichere Beurteilung zulassen. Das Doppelte oder sicher das Vierfache der Schwellendosis ergeben dann die charakteristischen, einwandfreien +++ Veränderungen. — Mangelnde kritische Beurteilung zweifelhafter Veränderungen dürften für die verschiedenen Untersuchungsergebnisse über das Vorkommen des thyreotropen Hormons in den Körperflüssigkeiten und Organen sowie die übrigen sich widersprechenden Angaben verantwortlich gemacht werden, da wahrscheinlich des öfteren unspezifische Veränderungen im Zustandsbild der Thyreoidea, welche durch exogene oder endogene Faktoren ausgelöst waren, als spezifisch durch das thyreotrope Hormon bedingte Umbildungen angesprochen worden sind.

Die Genauigkeit der Auswertungsmethode des thyreotropen Hormons nach Junkmann und Schöller genügt allen praktischen Bedürfnissen und wird auf etwa 50% angegeben.

Heyl und Laqueur glauben durch ihre Modifikation dieses Verfahrens eine Genauigkeitssteigerung erzielen zu können. Sie injizieren die zu prüfende Substanz an zwei aufeinanderfolgenden Tagen drei 250 bis 300 g schweren Meerschweinchen und töten die Versuchstiere am 3. Tage. In 6 Zustandsbildern (p, q, r, s, t) werden Veränderungen im Zentrum, der Mittel- und Randzone der Schilddrüse unterschieden. Als Einheit bezeichnen Heyl und Laqueur ¼ der Dosis, welche bei 2 von 3 Tieren eben noch das Bild s auszulösen vermag. Diese wurde jedoch der Einheitlichkeit halber jener von Junkmann und Schöller angepaßt. Gegen das Verfahren von Heyl und Laqueur wird von Junkmann, Schöller, Benatzi der Einwand gemacht, daß die Schilddrüsen der in Versuch genommenen schwereren Versuchstiere öfter physiologisch spontan Aktivitätssteigerung aufweisen, welche zu Fehlschlüssen verleiten können.

Außerordentlich bedeutungsvoll für eine weitere quantitative Auswertungsmöglichkeit des thyreotropen Hormons erwiesen sich die Feststellungen von Rowlands, Parkes u. a., nach denen das Schild-

drüsengewicht entsprechend der injizierten Dosis des thyreotropen Hormons zunimmt. Junkmann und Löser überprüften diese Beobachtungen in ausgedehnten Versuchen hinsichtlich Verwendbarkeit für ein Auswertungsverfahren eingehend. Sie konnten die Befunde von Rowlands und Parkes bestätigen und auf dieser Grundlage ein praktisch sehr wertvolles Testverfahren für die quantitative Bestimmung des thyreotropen Hormons ausarbeiten, das sich bezüglich Genauigkeit und relativer Einfachheit den anderen Methoden in vielen Punkten überlegen zeigte.

Rowlands und Parkes stellten fest, daß beim weiblichen Meerschweinchen normalerweise 6 g Körpergewicht 1 mg Schilddrüse entspricht. Bei täglicher Zufuhr des Hormons ließ sich das Schilddrüsengewicht in 8—10 Tagen auf höchstens 101 mg steigern und kehrte etwa 3 Wochen nach Absetzen der Injektionen zur Norm zurück. Für die Auswertung verwandten Rowlands und Parkes genau 200 g schwere weibliche Meerschweinchen. Das Schilddrüsengewicht der Tiere betrug also 31 mg. Sie injizierten Gruppen von je 10—20 solcher Versuchstiere täglich während 5 aufeinanderfolgenden Tagen abgestufte Mengen der auf ihre thyreotrope Wirkung zu untersuchenden Substanz. Das durchschnittliche Schilddrüsengewicht der 24 Stunden nach der letzten Injektion getöteten Tiere setzten die Autoren graphisch zu den Logarithmen der Dosen in Beziehung. Mit Hilfe einer so erhaltenen Eichkurve und dem festgestellten Schilddrüsengewicht kann direkt der Logarithmus der Dosis abgelesen werden. Burn hat ein Verfahren angegeben, nach dem es möglich ist, auf dieser Basis auch ohne Eichkurve ein bezüglich Wirkungsstärke unbekanntes Präparat einem ausgewerteten vergleichend gegenüberzustellen. Als Einheit wählten Rowlands und Parkes diejenige Dosis, welche einem 200 g schweren weiblichen Meerschweinchen in 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich subkutan injiziert werden muß, um das Schilddrüsengewicht des Tieres zu verdoppeln. Diese Einheit ist etwa 2,7 mal größer als die im histologischen Schilddrüsenbild deklarierte von Junkmann und Schöller.

Das von Rowlands und Parkes angegebene Auswertungsverfahren wurde von Junkmann und Löser wesentlich ergänzt und vereinfacht. Letztgenannte Autoren verwandten sowohl weibliche als auch männliche Meerschweinchen mit einem Körpergewicht zwischen 150 bis 250 g, nahmen also auf das Geschlecht und ein ganz bestimmtes Gewicht der Tiere keine Rücksicht; setzten die Zahl der Injektionen auf 4 in vier Tagen herab und verzichteten auf die Fixation der Schilddrüsen. Sie nahmen die Tiere nach entsprechender Vorbereitung (bestimmte Ernährungsbedingungen etc.) erst in Versuch, wenn die Schwankungen des Körpergewichtes nicht mehr als 10 g betrugen. Das auszuwertende Präparat wurde den Tieren in 4 aufeinanderfolgenden Tagen täglich zu derselben Zeit subkutan zwischen die Schulterblätter injiziert; die Hormondosen auf 100 g Körpergewicht der auf 10 g genau gewogenen Tiere berechnet. Gewichtsänderungen während des Versuches blieben unberücksichtigt. Das Körpergewicht der 24 Stunden nach der letzten Injektion getöteten Tiere wurde auf 1 g genau bestimmt und die sauber herauspräpa-

rierten Schilddrüsen auf einer Torsionswaage auf 1 mg genau gewogen. Nach Umrechnung des Schilddrüsengewichtes auf 100 g Körpergewicht erfolgte Feststellung des arithmetischen Mittels für die Versuchsgruppe. In umfangreichen und systematisch durchgeführten Versuchen ergab sich eindeutig Abhängigkeit des Schilddrüsengewichtes von der zugeführten Hormonmenge. Die prozentuale Abweichung durch Tiervariation betrug im Durchschnitt 16,7% und war unter Verwendung desselben Präparates vom Versuchsort unabhängig. Bei Prüfung der Genauigkeit des Verfahrens und Abhängigkeit derselben von der verwandten Tierzahl fanden die Autoren bei Einsatz von 5—10 Versuchstieren eine solche von ± 27% und größtmöglichste Fehler von ± 50%. Auch die Möglichkeit einer Genauigkeitssteigerung der Ergebnisse durch Berechnung des Schilddrüsengewichtes auf das Ausgangs- nicht Endgewicht der Tiere und der Einheiten aus dem Anfangs- und Endgewicht der Versuchstiere wurde untersucht. Es ließ sich dadurch eine, wenn auch nur geringgradige Erhöhung der Genauigkeit erreichen. Aus weiteren Versuchen an 2 verschiedenen Orten mit verschiedenem Tiermaterial ergab sich, daß entweder an beiden Orten eine besondere Eichkurve für das Standartpräparat angelegt oder gleichzeitig ein solches mitausgewertet werden muß. Als Ausdruck für die Abhängigkeit des Schilddrüsengewichts von der zugeführten Hormonmenge wurde eine mathematische Formel aufgestellt, welche unter gleichzeitiger Verwendung eines Standartpräparates überall verwendbar ist. Die etwas größere Genauigkeit, welche sich durch Ausdehnung der Auswertung auf 5 Tage erzielen ließ, steht in keinem Verhältnis zu dem Zeitaufwand. Selbst bei Verkürzung der Zeit für die Austestung auf nur 2 Tage mit 2 Injektionen wurden brauchbare Ergebnisse erhalten. Die Fixierung der Schilddrüsen brachte keine wesentliche Genauigkeitssteigerung. — Als übliches Verfahren empfehlen Junkmann und Löser die Gewichtsmethode mit 4 Injektionen in 4 Tagen und für besondere Fälle, z. B. bei Vorhandensein nur geringer Substanzmengen Austestung durch das histologische Bild.

In gleichzeitig durchgeführten histologischen Untersuchungen konnten Junkmann und Löser eine eventuelle Divergenz zwischen der Wirkung des thyreotropen Hormon auf das Gewicht und die Morphologie der Schilddrüse nicht feststellen, obgleich die verschiedenartigsten Zubereitungen und Fraktionen aus dem H. V. L. Verwendung fanden. Sie halten daher mit Burn Vorhandensein zweier schilddrüsenwirksamer Substanzen im H. V. L. für durchaus unwahrscheinlich und die diesbezüglichen Bedenken von Laqueur gegen die Auswertung des thyreotropen Hormons durch die Gewichtsmethode für widerlegt.

Für die quantitative Austestung des thyreotropen Hormones wurden auch die durch Behandlung mit dem Hormon ausgelöste Stoffwechselsteigerung (Schödel), Verminderung des Schilddrüsenjodgehaltes (Stimmel, Mc Cullagh, Picha), Zunahme der Zellhöhe der Schilddrüsenepithelien (Starr und Rawson) herangezogen. Diese Verfahren fanden jedoch infolge ihrer meist komplizierten Methodik keine allgemeine Verwendung für praktische Zwecke.

Wirkungsweise des thyreotropen Hormons.

Obwohl sich die meisten Autoren dafür entschieden haben, daß die Wirkungen des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse auf direktem humoralem Wege erfolgen, also nicht durch das Nervensystem oder andere Organe vermittelt werden, ist diesbezüglich völlige Einigkeit noch nicht erreicht.

Krayer gelang es im Tierversuch nach Extirpation des Halssympathicus durch thyreotropes Hormon dieselben morphologischen Schilddrüsenveränderungen auszulösen wie bei nichtoperierten gesunden Tieren. Auch die bekannte Erhöhung des Gasstoffwechsels trat in Erscheinung. Er hält daher für die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Thyreoidea Vorhandensein und Unversehrtheit der sympathischen Schilddrüseninnervation nicht für erforderlich. Pieper erzielte nach einseitiger operativer Entfernung der sympathischen Nervenfasern der Thyreoidea bei männlichen Kaninchen durch H. V. L. Extrakte sowohl am normalen als auch am operierten Schilddrüsenlappen die bekannten cytologischen Veränderungen. Allerdings war die Wirkung kleiner Dosen (60 M. E.) am entnervten Schilddrüsenteil etwas schwächer als am innervierten, nicht dagegen diejenige höherer Dosen (200 M. E.). Eitel konnte mit massiven Dosen thyreotropen Hormons trotz Extirpation des Halssympathicus die typischen Schilddrüsenveränderungen auslösen, fand allerdings ebenfalls eine geringgradige Herabsetzung der Ansprechbarkeit der Thyreoidea gegenüber niedrigen Dosen. Am überlebenden Schilddrüsengewebe sowie an autoplastisch und homoioplastisch verpflanzten Thyreoideatransplantaten erhielten Löser, Eitel, Krebs; Marine und Rosen durch das Hormon ebenfalls die bekannten Veränderungen. Auch sie sehen darin den Beweis für eine unmittelbare Wirkung des thyreotropen Hormons. Paal kam in Stoffwechselmessungen, die er am überlebenden Thyreoideagewebe nach der Warburg'schen Methode unter gleichzeitiger Kontrolle der histologischen Zustandsbilder der Schilddrüse durchführte, zu ähnlichen Ergebnissen; ebenfalls Anderson und Howard, die Gewebsschnitte aus Schilddrüse, Niere und Leber von Hunden auf ihre Atmungsgröße untersuchten. Thyreotropes Hormon bewirkte einen fast augenblicklich einsetzenden, einige Stunden anhaltenden erhöhten Sauerstoffverbrauch des Schilddrüsengewebes.

Diesen Ergebnissen stehen diejenigen von Aron, Dobrazenieckie, Horsters, Sunder Plaßmann, Carrel u. a. gegenüber, nach denen für die Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse eine intakte vegetative Innervation derselben Voraussetzung ist. Aron, Dobrazenieckie vermißten nach beiderseitiger Entfernung des Halsgrenzstranges einschließlich des Ganglion cervicale superius und Ganglion stellatum die normalerweise durch thyreotropes Hormon auslösbare Aktivitätssteigerung der Schilddrüse. Für eine untrennbare biologische Einheit des neuro-vegetativ-hormonalen Systems spricht sich besonders Sunder Plaßmann auf Grund der Entdeckung des vegetativen Terminalreticulums aus. Eine Entnervung der Schilddrüse durch

Extirpation des Halssympathicus hält er für unmöglich, da durch diese Sympathektomie nur ein Teil der Fasern entfernt werden könnten und diese sich rasch wieder regenerieren würden. Auch glaubt er an eine weitgehende Selbständigkeit des peripheren Terminalreticulums. — Carrel, der ganze Schilddrüsen in vitro kultivierte, behauptet, manchmal schon durch Zufuhr von Serumeiweiß markante Hyperplasieerscheinungen erzielt zu haben.

Furuya fand bei Meerschweinchen, deren Sympathicus durch Ergotin und Johimbin gelähmt wurde, bei wiederholter Injektion dieser Sympathicusgifte Zunahme des Leberglykogens, ebenfalls nach Blockierung der sympathischen Innervierung der Schilddrüse durch Phenol und Trikresol. Auf die leberglykogensenkende Wirkung von Thyreoidin hatten Ergotininjektionen keinen wesentlichen Einfluß, diejenige des thyreotropen Hormons wurde dagegen deutlich gehemmt, in gewissem Maße ebenfalls durch Johimbin. Extirpation der beiden Halssympathicusganglien beeinflußte die Wirkung des thyreotropen Hormons nicht, durch chemische Halssympathicusblockade wurde sie jedoch deutlich abgeschwächt. — Nach Ansicht des Verf. scheinen demnach die Wirkungen des thyreotropen Hormons wesentlich mit durch die vegetativen Nerven zur Schilddrüse zu erfolgen, wenngleich auch der direkten Wirkung auf die Thyreoidea Bedeutung zukommt.

Beziehungen des thyreotropen Hormons zu den Incretdrüsen.

Schon vor der Entdeckung der innigen gegenseitigen Wechselbeziehungen zwischen H. V. L. und Thyreoidea wurde der Beweis für das Bestehen eines Abhängigkeitsverhältnisses zwischen H. V. L. und Keimdrüsen erbracht. Evans und Long; Zondek und Aschheim, Steinach und Kun wiesen nach, daß die Incretfunktion (innere Sekretion) der Geschlechtsdrüsen unter dem Einfluß des gonadotropen Hormons des H. V. L. steht. Die nach Kastration im H. V. L. auftretenden Veränderungen waren Beweis dafür, daß auch umgekehrt Wechselbeziehungen zwischen den Keimdrüsen und dem H. V. L. bestehen. Im H. V. L. kastrierter Tiere wurden außer den Kastrationszellen stark erhöhte gonadotrope Wirksamkeit festgestellt. So konnten Evans und Simson; Engle, Dohrn und Hohlweg nachweisen, daß die Implantation des H. V. L. einer infantilen Ratte bei einem weiblichen Tier wirkungslos auf die Ovarien bleibt, Implantation des H. V. L. eines kastrierten infantilen Tieres dagegen Follikelreifung und Corpus-luteum-Bildung auszulösen vermag. Nach Schleidt, Lehmann, Hohlweg, Dohrn lassen sich sowohl die infolge Kastration auftretenden histologischen Veränderungen als auch die erhöhte gonadotrope Wirksamkeit des H. V. L. durch weibliches oder männliches Keimdrüsenhormon verhindern oder abschwächen. Die Hypophyse scheint demnach keine geschlechtsspezifische Wirkung zu haben. Transplantation der Hypophyse eines Rattenmännchens auf ein hypophysektomiertes Rattenweibchen vermag sowohl Oestrus als auch Corpora lutea Bildung auszulösen. Die gonadotrope Funktion des H. V. L. erfährt also durch die Sexualhormone eine Steuerung.

Beziehungen zwischen Keimdrüsen und Thyreoidea sind aus dem Tierexperiment und der pathologischen Physiologie des Menschen bekannt. Löser wies beim Meerschweinchen nach Extirpation der Ovarien Aktivierung der Thyreoidea und vermehrte Sekretion von thyreotropem Hormon nach. Milcou und Tomoroug stellten bei Rattenmännchen, welche 3 Tage nach ausgeführter Thyreoidektomie mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, analoge Gewichtssteigerungen an Samenbläschen und Hoden fest, wie sie nach Verabreichung von gonadotropem Hormon eintreten. Nach Kastration der thyreoidektomierten Tiere trat dieser Einfluß des thyreotropen Hormons nicht mehr in Erscheinung. — Beim Menschen wiesen besonders die klinischen Erfahrungen bei der Frau auf das Bestehen eines Wechselspieles zwischen Sexualdrüsen und Thyreoidea. So fanden Jonas und Markolous bei Basedowkranken Frauen während Perioden, in welchen das Krankheitsbild voll ausgeprägt war, niedrigere Follikelhormonwerte im Urin als zu Zeiten, in denen eine Remission eingetreten war. Durch Follikelhormon konnten sie das Krankheitsbild günstig beeinflussen. Auch Spence erzielte bei der Basedow'schen Krankheit durch Follikelhormon eine Besserung der Krankheitserscheinungen. Nach Bessau kann Follikelhormon die Thyreoidea sowohl hemmend als auch fördernd beeinflussen. Dieser Auffassung schließt sich Stepp an, der für dieses unterschiedliche Verhalten den augenblicklichen Funktionszustand der Incretdrüsen verantwortlich macht. Ähnliche Beziehungen wurden auch im Tierversuch gefunden. Danforth, Green und Ivy stellten bei Ratten einen bremsenden Einfluß des Follikelhormons auf die Thyreoideafunktionen fest. Geßler konnte beim Meerschweinchen den durch Schilddrüsenextrakte stark erhöhten Grundumsatz durch Follikelhormon senken. Auch beim normalen Meerschweinchen beobachtete er eine grundumsatzsenkende Wirkung des Follikelhormons. Gleichlautende Untersuchungsergebnisse liegen von Starr und Patton; Zain, Heyl, de Jongh und Kooy vor.

Das bei der Frau und beim Manne bestehende Wechselspiel und regulative Verhältnis zwischen Sexualdrüsen und H. V. L. ließ daran denken, daß die Beziehungen zwischen Thyreoidea und Keimdrüsen über den H. V. L. vermittelt werden, da dieser sowohl den Sexualdrüsen als auch der Thyreoidea übergeordnet ist. Hohlweg und Löser stellten dann auch als Beweis dafür bei weiblichen Meerschweinchen nach Kastration derselben sowohl im H. V. L. als in der Schilddrüse spezifische histologische Veränderungen fest. In der Kastrationshypophyse kommt es nach diesen Befunden zu einer Steigerung sowohl der gonadotropen als auch der thyreotropen Funktion des H. V. L., d. h. zu vermehrter Produktion und Abgabe von gonadotropem und thyreotropem Hormon. Rowlands verglich den Gehalt verschiedener Tierhypophysen an thyreotropem und gonadotropem Hormon. Er fand ein zwischen beiden Hormonen offenbar bestehendes antagonistisches Verhältnis.

Hohlweg und Junkmann zeigten, daß sich die Thyreoidektomiehypophyse histologisch und funktionell grundsätzlich von der Kastrationshypophyse unterscheidet. Für die Thyreoidektomiehypophyse fanden sie

besonders das Fehlen der eosinophilen Zellen charakteristisch. Die Veränderungen werden durch Schilddrüsenstoffe, nicht dagegen durch Sexualhormone zurückgebildet. Die Thyreoidektomiehypophysen besaßen keine erhöhte gonadotrope Wirksamkeit. Die beiden Autoren konnten ebenfalls nachweisen, daß gonadotropes Hormon bei thyreoidektomierten infantilen Rattenweibchen Oestrus und die entsprechenden Veränderungen an den Ovarien auslösen, wie bei normalen Tieren. Während also der Vorderlappen der Kastrationshypophyse sowohl erhöhte gonadotrope als erhöhte thyreotrope Funktion aufwies, kam der Thyreoidektomiehypophyse nur gesteigerte Thyreotropie zu.

In diesem Zusammenhang ist auch das verschiedene Verhalten der gonadotropen und thyreotropen Funktion des H. V. L. auf die Einwirkung von Röntgenstrahlen interessant. Gumbrecht bestimmte bei hypophysenbestrahlten weiblichen Ratten das gonadotrope und thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Auch wurden Ovarien und Schilddrüsen histologisch untersucht. Röntgendosen bis zu 600 γ blieben ohne Einfluß. Dosen von 900 γ aufwärts brachten für die Bildung des thyreotropen Hormons keine Änderungen, zeitigten dagegen regelmäßig eine geringgradige Verminderung des gonadotropen Hormons. Dementsprechend zeigten die Schilddrüsen keine morphologischen Veränderungen, die Ovarien ließen dagegen gestörte Eireifung erkennen. Auch bestanden gleichzeitig Oestrus-Cyclus-Schwankungen. Diese Erscheinungen bildeten sich einige Zeit nach Absetzen der Bestrahlungen zurück.

Außer der Thyreoidea werden durch das thyreotrope Hormon vermutlich auch die meisten übrigen Incretdrüsen in ihrer Funktion und Morphologie beeinflußt. Giedoß fand bei 180 g schweren Meerschweinchen, denen an 5—6 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1 ccm thyreotropes Hormon intraperitoneal injiziert wurde, 24 Stunden nach der letzten Injektion im Ovar fast völliges Fehlen der Follikelreifestadien, in der Hypophyse allgemeine Hyperämie und Hyperplasie basophiler Elemente, in den Nebennieren Hyperämie des Markes und der Zona reticularis, sowie Verbreiterung des Rindengebietes; an der Schilddrüse die bekannten Veränderungen. Holmquist stellte bei Meerschweinchen, welche mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, eine Steigerung des Nebennierengewichtes von 25 bis 80% fest. Der Ascorbinsäure- und Adrenalingehalt wurden nicht beeinflußt. Nach Thaddea und Runne werden bei Meerschweinchen durch thyreotropes Hormon und Thyreoidin der Gehalt von Leber und Nebennieren an Vitamin C erheblich vermindert.

Einige Forscher vermuten Auflösung des thyreotropen Wirkstoffes in Hormone mit Einzelwirkungen (Stürm, Schöning u. a.).

Refraktäres Verhalten gegenüber dem thyreotropen Hormon.

Die durch das thyreotrope Hormon ausgelöste Funktionssteigerung der Schilddrüse und Hyperthyreoseerscheinungen können bei Säugetieren durch fortgesetzte Zufuhr gleicher Hormondosen im allgemeinen nicht unterhalten werden. Die Zunahme und das Bestehenbleiben der Überfunktions-

erscheinungen der Thyreoidea werden vielmehr durch eine mit der Aktivitätssteigerung in Erscheinung tretende Gegenregulation verhindert. Es kommt also meist zu keiner Steigerung der Hyperthyreosesymptome bis zur Krankheit, da auf die stimulierende Phase eine refraktäre folgt. Schittenhelm zeigte, daß auch beim Menschen die Wirkung des thyreotropen Hormons zeitlich begrenzt ist.

Löb, Junkmann und Schöller, Collip und Anderson, Aron, Schockärt, Thurston, Scowen, Spence u. a. stellten im Tierexperiment fest, daß sich die mikroskopischen und makroskopischen Schilddrüsenveränderungen bei längerer Behandlung mit dem Hormon zurückbilden. Löser u. a. wiesen nach, daß auch die durch das thyreotrope Hormon ausgelöste Stoffwechselsteigerung trotz Verabreichung des Hormons in gleichen Dosen über längere Zeit wieder zurückgeht und der Glykogengehalt der Leber nach anfänglicher Abnahme bis zu normalen Werten ansteigt. Collip und Anderson fanden bei Ratten, die längere Zeit unter der Wirkung des thyreotropen Hormons standen, sogar einen ähnlich niedrigen, 29% unter der Norm liegenden Grundumsatz, wie bei hypophysektomierten Tieren. Durch das Blut derselben wurde bei normalen Ratten eine Senkung des Grundumsatzes erzielt, ebenfalls die als Folge der Behandlung mit thyreotropem Hormon auftretende Stoffwechselsteigerung bei Ratten und Meerschweinchen verhindert. Simon erzielte bei Ratten durch tägliche Verabreichung antithyreoidaler Schutzsubstanz regressive Schilddrüsenveränderungen, die bei Behandlung über längere Zeit im Sinne der kolloidreichen Ruheschilddrüse zunahmen. Auf den Gehalt der Hypophysen an thyreotropem Hormon hatte die Behandlung mit dem Schutzstoff keinen Einfluß. Mit der antithyreoidalen Schutzsubstanz, welche sich durch tägliche Injektion eines Extraktes aus Hypophysen von Schafen bei Hunden bildete, konnte Thompson bei Meerschweinchen ähnliche Schilddrüsenveränderungen auslösen, wie durch Hypophysektomie der Tiere. Der Antistoff inaktivierte thyreotropes Hormon vom Schaf und Rind.

Das Wesen dieser Schutzwirkung wird verschieden ausgelegt: Löb glaubt an eine Selbststeuerung der Thyreoidea durch ihr eigenes Incret. Die vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenhormon, welche durch thyreotropes Hormon ausgelöst wird, entfaltet seines Erachtens eine bremsende Rückwirkung auf die Thyreoidea. Für diese Auffassung sprechen auch die Untersuchungen von Löb, Bassett und Friedmann; Paal und Kleine, Löser, Eitel, Löhr, Kuschinsky u. a. die ergaben, daß die Wirkungen des thyreotropen Hormons durch Schilddrüsenpräparate eine Abschwächung erfahren. Nach Collip, Anderson u. a. löst das thyreotrope Hormon im Organismus die Bildung eines neutralisierenden Antihormons aus. Auch Magistris glaubt an die Entstehung eines antithyreoidalen Hormons, das er „Orophysin" nennt. Friedgood denkt an eine vorübergehende funktionelle Insuffizienz der Thyreoidea. Sulmon ist der Ansicht, daß die Antikörper als Abwehrfermente im Sinne von Abderhalden betrachtet werden müssen. Schneider hält es für wahrscheinlich, daß das eiweißartige Thyroxin als Antigen schützen kann. Eichbaum und Kindermann deuten dieses refraktäre Verhalten

gegenüber dem thyreotropen Hormon im Sinne eines echten Immunitätszustandes, da im Serum lange Zeit mit gonadotropem Hormon behandelter Tiere serologisch nachweisbare Reaktionsstoffe gebildet werden, die mit den homologen Antigenen reagieren. Sie fanden für das thyreotrope Hormon zeitlich völlig parallel laufende serologische und biologische Gegenstoffe, die in der Artspezifität eine weitere Gleichheit zeigten. Neben der artspezifischen Komponente sollen die Immunseren noch einen zweiten, anscheinend hormonspezifischen Antikörper enthalten. In der weitgehenden Übereinstimmung zwischen biologischen und serologischen antithyreoidalen Stoffen sehen Eichbaum und Kindermann eine Stütze für ihre Auffassung, daß es sich um einen echten Immunitätsvorgang handeln könnte. Werner prüfte zwei nach verschiedenen Methoden gewonnene Präparate des thyreotropen Hormons bezüglich ihrer Eigenschaft, antithyreoidale Schutzsubstanzen auszulösen. Da nur einem der beiden Präparate immunisierende Eigenschaften zukamen, hält er es für wahrscheinlich, daß der Schutzstoff nicht gegen das Hormon selbst, sondern gegen Eiweißkörper gerichtet ist, welche Begleitstoffe des thyreotropen Hormons sind. Eine Bestätigung für diese Auffassung sieht der Autor in der Erfahrungstatsache, daß Hormondosen, welche die Thyreoidea kaum zu aktivieren vermögen, die Bildung des Schutzstoffes auslösen können. Demnach wäre die Menge des thyreotropen Hormons, welche injiziert wurde, auf die Bildung des Schutzstoffes ohne Einfluß. Mahaux hält es für wahrscheinlich, daß die handelsüblichen Präparate des Hormons Substanzen enthalten, welche Antikörperbildung veranlassen, da er nach Injektion der verschiedensten Handelspräparate intensive urticarielle Erscheinungen sah. Nach Max, Schmeckebier und Löb kommt das Refraktärstadium durch Bildung einer neutralisierenden Substanz und einen Antagonismus zwischen Thyroxin und thyreotropem Hormon zustande. Auch die Entstehung eines unspezifischen Antikörpers gegen fremdes Eiweiß wird für möglich gehalten. — Demgegenüber weisen Anderson und Collip darauf hin, daß auch eiweißfreie H. V. L. Extrakte antithyreotrope Wirkung entfalten. — Nach den Angaben der letztgenannten Autoren nimmt die Wirksamkeit des Hemmungsstoffes durch längere Aufbewahrung rasch ab und wird durch 3 Minuten langes Kochen völlig zerstört.

In diesem Zusammenhang interessieren die Untersuchungsergebnisse von Brandt und Goldhammer, nach denen das gegen das gonadotrope Hormon gerichtete Antihormon, welches sich im Verlaufe der Behandlung mit dem gonadotropen Hormon im Serum der Versuchstiere bildet, auch nach Zerstörung der gonadotropen Wirkung des Hormons z. B. durch Kochen, Bestrahlung mit Höhensonne entsteht. Die Autoren sehen daher in einem proteinartigen Anteil des gonadotropen Hormons die Ursache für die Bildung des Antihormons. Demnach wäre das gonadotrope Hormon aus einem hormonal wirksamen und einem hormonal unwirksamen Faktor gebildet. Letzterem käme die Antihormonbildung zu. — Analogieschlüsse für das thyreotrope Hormon liegen nahe.

Collip und Anderson sowie Herold arbeiteten ein Verfahren aus, um diese antithyreotrop wirkende Substanz auch quantitativ erfassen

zu können. Collip und Anderson wählten als Maßstab die Wirkung eines Blutextraktes der mit thyreotropem Hormon behandelten Tiere auf den Stoffwechsel von Ratten. Herold zog dagegen seine Schlüsse aus einer möglichen Unterdrückung der als Folge der Behandlung mit thyreotropem Hormon sich ausbildenden Schilddrüsenveränderungen. Eitel und Löser konnten mittels des letztgenannten Verfahrens nicht nur durch Blut von Tieren, welche mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, sondern in geringerem Maße auch durch dasjenige von unbehandelten Tieren die funktionssteigernde Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse hemmen. Scowen und Spence bestätigten diese Befunde auch für den gesunden Menschen. Herold fand das Serum Basedowkranker diesbezüglich jedoch unwirksam. Eitel untersuchte bei gesunden Erwachsenen und Kindern, Patienten mit den verschiedensten Erkrankungen (chirurgischen Infektionen, chirurgischen Tuberkulosen, Lungentuberkulose, Hyperthyreosen, Strumen, Hypophysentumor, Carcinomen) den Gehalt des Blutserums an antithyreoidalen Schutzstoffen. 2 ccm Serum jeder Versuchsperson wurden täglich an 6 aufeinanderfolgenden Tagen je einem 200—250 g schweren Meerschweinchen — am 5. und 6. Tag mit zusätzlich je 5 Ms. E. thyreotropem Hormon-intraperitoneal injiziert. Die Schilddrüsen der am 7. Tag getöteten Tiere wurden histologisch untersucht. Während bei 66,6% der in Versuch genommenen gesunden Personen antithyreoidale Substanzen nicht nachweisbar waren, betrug der entsprechende Prozentsatz bei den untersuchten Carcinomkranken nur 25%. Diese auffällige Abweichung von der Norm bei Patienten mit Carcinom hebt Eitel besonders hervor. Das Serum, das von Personen stammte, welche von einer der übrigen genannten Erkrankungen befallen waren, ergab keine von der Norm deutlich abweichende Werte. Sie lagen bei Patienten mit chirurgischen Infektionen vielleicht etwas höher.

Eitel und Löser stellten fest, daß etwa 1 ccm Hammelserum beim Meerschweinchen die Wirkung von 1 Ms. E. auszugleichen vermag. Nach Collip und Anderson können 0,4 ccm Serum eines 4 Wochen mit thyreotropem Hormon behandelten Pferdes 100 E. thyreotropes Hormon bei der Ratte ausgleichen. Ratheke konnte bei Meerschweinchen die normalerweise durch die Behandlung mit thyreotropem Hormon entstehenden Schilddrüsenveränderungen durch das Serum thymektomierter Kaninchen hemmen, nicht dagegen durch tägliche Injektionen von je 2 ccm Normalkaninchenserum.

Während es im Tierversuch im allgemeinen nicht gelingt, durch gleichbleibenden Dosen thyreotropes Hormon die Aktivitätssteigerung der Schilddrüse und die funktionellen Wirkungen zu erhalten, kann durch progredient steigende Hormondosen das Refraktärstadium unterdrückt werden. Löser verfolgte bei einem 40 kg schweren Hammel, dem täglich 1000 Ms. E. thyreotropes Hormon injiziert wurden, den zeitlichen Ablauf der Schutzwirkung im Blut. Diese hatte sich bis zum 13. Behandlungstag verdreifacht und nahm weiterhin bis zu einem Maximum zwischen der 4. und 5. Woche gleichmäßig zu. Trotz fortgesetzter Injektion des Hormons in denselben täglichen Dosen sank die Schutzkraft des Serums vom 35. Behandlungs-

tage an bis zu durchschnittlich $^1/_{12}$ des höchst erreichten Wertes stetig ab. In der 11. Versuchswoche zeigte die Thyreoidea das typische Bild der Ruhedrüse. Durch Verdoppelung der täglichen Hormondosen konnte Löser schon in 7 Tagen erneute Aktivitätssteigerung der Thyreoidea und allgemeine Basedowifizierung erzielen. Damit ging abermals eine Zunahme der Schutzkraft parallel, die bereits am 7. Tage den vierfachen Ausgangswert erreicht hatte. Ein weiteres Ansteigen derselben wurde nicht beobachtet. Sie blieb bis zur 16. Woche unverändert bestehen, fiel dann langsam ab. Löser gelang es trotz den gegen die Wirkungen des thyreotropen Hormons gerichteten Schutzreaktionen des Organismus durch stetig steigende Hormondosen die Hyperthyreoseerscheinungen so weit zu treiben, daß schließlich der Tod der Versuchstiere eintrat. Bei der Sektion wurden starke Vergrößerung der Schilddrüse und Nebennieren, fettige Entartung und diffuse Nekrose der Leber und Nieren gefunden.

Max, Schmeckebier und Löb stellten fest, daß sich auch bei periodischer Zufuhr von H. V. L. Extrakten mit eingeschalteten Behandlungspausen von mehreren Tagen ein Refraktärstadium ausbildet. — Ein bezüglich Dauer der Ansprechbarkeit auf das thyreotrope Hormon von den Säugetieren unterschiedliches Verhalten weisen nach den Untersuchungen von Miller englische Sperlinge auf. Diese bleiben auch bei längerer Zufuhr gegenüber dem thyreotropen Hormon sehr empfindlich. Selbst bei Ausdehnung der Behandlung mit thyreotropem Hormon über 5 Monate waren der Grundumsatz deutlich erhöht, die Schilddrüsen vergrößert und hyperplastisch.

Nach den Untersuchungen von Löser u. v. a. ist für den Eintritt der Schutzreaktion Vorhandensein der Schilddrüse erforderlich. Durch Thyreoidektomie der Versuchstiere kam sie in Wegfall, trat jedoch nach Zufuhr von Thyroxin wieder auf. Durch Thyroxingaben konnte sogar eine Verstärkung der normalerweise vorhandenen Schutzreaktion erzielt werden. Diese war jedoch wie die durch das thyreotrope Hormon ausgelöste zeitlich begrenzt. Jod vermochte das Schilddrüsenhormon nicht zu ersetzen. Demgegenüber will Chou bei normalen und thyreoidektomierten erwachsenen Kaninchen Bildung des „antithyreotropen Hormons" unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen der Schilddrüse festgestellt haben.

Der Bildungsort des antithyreotropen Prinzips ist noch nicht bekannt. Nach den Untersuchungen von Collip und Anderson ist die Wirkungsdauer des thyreotropen Hormons auch bei hypophysenlosen Tieren zeitlich begrenzt. Löser wies die Schutzsubstanz auch im Serum von 2 mit thyreotropem Hormon behandelten hypophysektomierten Hunden nach. Die Hypophyse kommt demnach als Bildungsort für dieselbe, wie Magistris vermutete, wohl kaum in Betracht. Obgleich nach Ansichten und Untersuchungsergebnissen der meisten Autoren Vorhandensein von genügend funktionstüchtigem Schilddrüsengewebe oder Thyreoideainkret für das Zustandekommen der Schutzreaktion erforderlich ist, dürfte die Antisubstanz auch in der Schilddrüse nicht gebildet werden, da sie in derselben nicht nachweisbar ist. Auch in den Nebennieren, die sich unter dem Einfluß des thyreotropen Hormons besonders in ihrem Rindengebiet stark ver-

größern, konnten Spence und Scowen die Schutzsubstanz nicht finden. Vermutlich enthält die Nebennierenrinde und nach Martinius auch Thymus, Pankreas, Nebenschilddrüse, Vitamin A jedoch andersartige gegen das Schilddrüseninkret gerichtete Hemmungsfaktoren. Unklar sind bis heute noch die vermuteten Beziehungen zwischen Antistoff und Vitamin C. So vermuten Schulze und Linnemann, daß die Hyperaktivität der Schilddrüse, welche im Verlaufe der Scorbuterkrankung in Erscheinung tritt, durch den Wegfall des Vitamin C mit seiner antithyreoidealen Schutzkraft zustande kommt, da sie Veränderung in der Bildung des thyreotropen Hormons, welche für diese Erscheinung verantwortlich gemacht werden könnte, bei Meerschweinchen, bei denen durch entsprechende Kost Scorbut erzeugt wurde, nicht feststellen konnten.

Regulierung der thyreotropen Funktion des H. V. L.

Zwischen dem H. V. L. und der Schilddrüse bestehen nach dem heutigen Stand der Forschungen ähnliche Beziehungen wie zwischen dem H. V. L. und den Ovarien. Nicht das Produkt der Drüse selbst, sondern das seines Erfolgsorganes wirkt auft die Eigenproduktion bremsend.

Löb, Bassett und Friedmann, Aron, van Coulärt und Stahl; Paal und Kleine; Eitel, Löhr und Löser; Schneider und Widmann u. a. wiesen nach, daß die Wirkungen des thyreotropen Hormons auf die Thyreoidea durch Schilddrüsenpräparate abgeschwächt werden. Diese gegenseitige Beeinflussung der beiden Hormone ist an die Mitbeteiligung des Organismus gebunden und erfordert eine gewisse Latenzzeit. Nach Löser ist für die Entfaltung der Wirkungen des thyreotropen Hormons eine günstige Reaktionslage der Schilddrüse erforderlich. Kommt eine Verschiebung derselben durch Thyroxin, Dijodtyrosin etc. zustande, so erfährt die Hormonwirkung eine Abschwächung. Eine solche tritt ebenfalls durch corpus luteum Hormon und hohe Dosen Follikelhormon ein. So wiesen Aron und Benoit bei jungen, 200 g schweren Meerschweinchen nach, daß durch gleichzeitige Injektion von thyreotropem Hormon und Follikelhormon in bestimmten Dosen die Wirkungen des thyreotropen Hormons aufgehoben werden können.

Nach den Untersuchungen von Löser und Thompson kommen die Wirkungen von Jod auf die Schilddrüse indirekt über den H. V. L. zustande. Löser wies diesen Wirkungsmechanismus sowohl für große Jodmengen, welche die bekannte Aktivierung der Thyreoidea auslösen, als auch für kleine Joddosen nach, die erfahrungsgemäß die Schilddrüsentätigkeit dämpfen. Bei hypophysektomierten Tieren kommen die Jodwirkungen auf die Thyreoidea nicht mehr zustande.

Schittenhelm, Eisler u. a. stellten im Tierexperiment nach Thyroxinverabreichung im Tuber cinereum eine normalerweise auftretende Jodanreicherung und Thyroxinstapelung fest. Sie halten es auf Grund dieser Befunde für wahrscheinlich, daß das System Zwischenhirn-Hypophyse für die Schilddrüse eine übergeordnete Zentralstelle darstellt. Sturm untersuchte bei hypophysektomierten und solchen Versuchstieren, bei

denen das tuber cinereum und die tiefe Hypothalamusregion zerstört wurden, den Jodstoffwechsel. Funktionsausfall des tuber cinereum bzw. der Hypothalamusgegend, des Infundibulum und Hypophysenhinterlappen änderte die Jodstoffwechselgrößen nicht, wonach diesen Gehirnteilen eine zentralregulierende Eigenschaft nicht zukäme. Zerstörung des H. V. L. löste dagegen etwa eine Woche anhaltende Harnjodflut aus. Während dieser Zeit stieg auch der Blutjodwert beträchtlich an. Nach Rückgang der Jodwerte zur Norm im Laufe der 2. Woche entwickelte sich von der 3. Woche ab eine ausgesprochene und irreparable Hypojodämie. Diese erklärt Sturm als eine Folge der eingetretenen Hemmung der Schilddrüsenfunktion infolge Fehlens des thyreotropen Hormons. Die kurzdauernde postoperative Erhöhung der Jodwerte im Blut hält er für eine Stauungshyperjodämie, diejenige im Harn für eine Überlaufsjodurie infolge Zerstörung der physiologischen Eingangspforte für den hormonalen Jodstrom zum Zwischenhirn. Sturm denkt sich daher den Regulationsmechanismus etwa folgendermaßen: Hypophyse — Infundibulum — tuber cinereum — bzw. Hypothalamus. Auch Mahaux schreibt dem thyreotropen Hormon und damit dem H. V. L. unter anderem die Aufgabe und Fähigkeit zu, die Ausnützung von Thyroxin durch die vegetativen Zentren im Zwischenhirn zu ermöglichen. Letztgenannter Autor hält es daher für wahrscheinlich, daß durch die Variation in der Sekretion des thyreotropen Hormons Stoffwechsel, Grundumsatz und Biochemie des Organismus trotz den erheblichen Schwankungen der Schilddrüsenaktivität konstant erhalten werden. Funktionsstörungen der Thyreoidea stehen also nach der heutigen Auffassung mit den Zwischenhirnzentren und dem gesamten vegetativen System in Zusammenhang.

Den Beweis dafür glauben Hoff, Gentzen und Klemm mittels Zwischenhirnnarkose erbracht zu haben. Sie konnten bei Patienten, bei denen sich im Anschluß an eine Encephalitis eine Thyreotoxikose mit starker Grundumsatzsteigerung entwickelt hatte, ebenfalls bei Thyreotoxikosen, welche durch Thyroxin oder thyreotropes Hormon ausgelöst waren, die Steigerung des Grundumsatzes mit Prominal für die Dauer der Einwirkung desselben prompt senken. Auch Fenz und Zell vermuten den Angriffspunkt für die Schilddrüsenstoffe im Zwischenhirn, da sie die senkende Wirkung von Thyroxin und thyreotropem Hormon auf den Blutcholesteringehalt durch Zwischenhirnnarkose mit Veronalnatrium aufheben konnten. Issekutz vermutet den Angriffspunkt von Thyroxin besonders in den thermoregulierenden Zentren. Katzen sprachen nach Dekapitation, ebenfalls in tiefer Luminalnarkose auf das Hormon nicht mehr an. Sunder Plaßmann konnte beim Affen nach Elektroagulation der hypothalamischen Zwischenhirnzentren eine Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Thyreoidea nicht mehr erhalten. Beim Kaninchen trat nach direkter Radiumbestrahlung des Zwischenhirns eine Hemmung der Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Thyreoidea ein.

Von klinischerseits wurden nach bestimmten Läsionen des nervösen Zentrums Thyroxinresistenz festgestellt (Jehle, Falta und Högler; Leschke, Pick).

Nach all dem wäre die feine Regulation des Stoffwechsels durch die hypothalamen Zentren gesichert, die im Bedarfsfall durch Fixation von Thyroxin aktiviert werden.

Das thyreotrope Hormon in der praktischen Medizin.

Die Entdeckung des thyreotropen Hormons im H. V. L. und der Wirkung desselben auf die Schilddrüse machte es in Erkenntnis der Wichtigkeit dieser Zusammenhänge für das gesamte innersekretorische System wahrscheinlich, daß gewisse Störungen von seiten der Hypophyse und Thyreoidea mit ihren mannigfaltigen Symptomen auf eine fehlerhafte thyreotrope Funktion des H. V. L. zurückzuführen sind. Die Erforschung der Wirkungen des thyreotropen Hormons im innersekretorischen Geschehen war also nicht nur wissenschaftlich von größtem Interesse, sondern auch für die praktische Medizin außerordentlich bedeutungsvoll.

Nach den bisherigen Erfahrungen ist das thyreotrope Hormon in Fällen indiziert, in denen eine Unter- oder Fehlfunktion des H. V. L., der Thyreoidea oder beider Drüsen bestehen. Die wichtigsten diagnostischen Merkmale für das Bestehen einer Unterfunktion der Schilddrüse sind Herabsetzung des Grundumsatzes und der spezifisch-dynamischen Wirkung. Daß auch der Hypophyse bei den Stoffwechselvorgängen große Bedeutung zukommt, beweist die Tatsache, daß Hypophysektomie den Grundumsatz stärker herabsetzt, als Thyreoidektomie. Die Frage, ob Stoffwechselstörungen durch Veränderungen in der Funktion der Schilddrüse oder des H. V. L. bedingt sind, ist ohne weiteres also nicht zu entscheiden. Nach Scowen gibt es sicher Fälle von Hypothyreoidismus, bei denen bestimmte Merkmale für eine primäre Affektion der Hypophyse sprechen. Diese Erfahrungen stehen durchaus mit der Tatsache in Einklang, daß der Hypophyse und insbesondere dem H. V. L. im gesamten innersekretorischen System übergeordnete Stellung zukommen. Da Hypophysektomie Hypothyreose zur Folge hat, könnten hypothyreoidale Zustandsbilder stets durch eine Unterfunktion der Hypophyse ausgelöst sein. Aron will jedoch in Mengenbestimmungen des thyreotropen Hormons im Blut und Urin bei Myxödemkranken eine Vermehrung des Hormons festgestellt haben. Auch Rawson und Starr fanden im Urin Myxödemkranker bei Austestung mit der angeblich sehr empfindlichen Methode der Bestimmung der Zellhöhe der Schilddrüsenepithelien höheren Hormongehalt als bei Gesunden und bei Patienten, denen die Schilddrüse extirpiert worden war, die größten Werte. Diese Feststellungen sind jedoch in Anbetracht der noch widersprechenden Angaben über das Vorkommen des thyreotropen Hormons in den Körperflüssigkeiten keineswegs Beweis dafür, daß Myxödem, Kretinismus usw. stets primär durch Störungen der Thyreoideafunktionen bedingt sind.

Das bekannteste, auf einer Hypo- bzw. Dysfunktion der Hypophyse beruhende Krankheitsbild ist wohl die „Simmonds'sche Kaxechie". Daß es sich bei dieser um eine hypophysäre Störung handelt, ist zuerst vom Namengeber dieser Erkankung und später von vielen anderen Autoren beschrieben worden. Insuffizienz der Hypophyse ist jedoch nach dem

heutigen Stand der Erkenntnisse für das Zustandekommen dieses Syndroms keineswegs Voraussetzung, da dasselbe durch eine Läsion im nervösen infundibulotuberösen Zentrum bedingt zu sein scheint (Mahaux u. a.). — Hoet teilt die Simmonds'sche Krankheit in folgende 3 Symptomgruppen auf:

1. Abmagerung mit mehr oder wenig ausgeprägten kachektischen Erscheinungen: infundo-tuberöses Symptom.
2. Symptome der Insuffizienz des gonadotropen Hormons.
3. Symptome der Insuffizienz des thyreotropen Hormons, die in Herabsetzung des Grundumsatzes Ausdruck finden.

Durch Thyreoideaincret oder Schilddrüsenpräparate läßt sich die Simmonds'sche Kachexie im allgemeinen nicht oder nur in geringem Maße beeinflussen. Thyreotropes Hormon bewirkt dagegen nach Mahaux zunächst eine Steigerung der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiß und folgend auch eine Erhöhung des Grundumsatzes. Es hebt ebenfalls die Resistenz gegenüber Schilddrüsenpräparaten auf. Klinisch äußert sich die Wirkung des thyreotropen Hormons in einer Besserung des gesamten Krankheitsbildes; Behebung der Asthenie und Inappetenz (Mahaux). Scowen konnte bei 3 Patienten, die Hypophyseninsuffizienz mit erniedrigtem Grundumsatz aufwiesen, durch tägliche Zufuhr von 400 bis 600 M. E. thyreotropes Hormon in 10—14 aufeinanderfolgenden Tagen den Grundumsatz wesentlich steigern und das gestörte Allgemeinbefinden deutlich bessern. Starr erzielte bei einer traumatischen Simmonds'schen Kachexie durch thyreotropes Hormon eine Grundumsatzsteigerung von —30% bis —11%.

Schilddrüsenunterfunktion hat gesteigerte Produktion und Abgabe von thyreotropem Hormon zur Folge. Der Organismus versucht also zunächst selbst durch Mehrbildung des die Thyreoidea stimulierenden thyreotropen Hormons den Schaden auszugleichen. Ist die Hypo- oder Dysfunktion der Schilddrüse jedoch stark ausgeprägt, so versagen die regulierenden Kräfte; es kommt zur Krankheit. In solchen Fällen kann das thyreotrope Hormon regulierend in das gestörte inkretorische Wechselspiel eingreifen. Wachstein hält es für möglich, daß auch eine durch irgendeine Noxe geschädigte Thyreoidea durch das thyreotrope Hormon, das spezifischen Reiz darstellt, zu erhöhter und geregelter Tätigkeit angeregt wird. Durch thyreotropes Hormon läßt sich der Blutjodwert, der normalerweise 7,5—12,5 γ % beträgt, bei Myxödemkranken und Patienten mit Unterfunktionszuständen von seiten der Thyreoidea jedoch unterwertig gefunden wird, auf die normale Höhe bringen; nicht nur das morphologische Bild, sondern auch die Dynamik der Schilddrüse im Sinne einer Aktivitätssteigerung beeinflussen (Schittenhelm).

Für die Entfaltung der Wirkungen des thyreotropen Hormons bei hypothyreoidalen Störungen und Myxödem ist Vorhandensein genügend funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes erforderlich, an dem das thyreotrope Hormon seinen spezifischen Reiz ausüben kann. Da die Wirksamkeit des thyreotropen Hormons erfahrungsgemäß nach Verabreichung über

eine gewisse Zeit abnimmt, wird die Behandlung mit dem thyreotropen Hormon in Intervallen erfolgen müssen. Schneiderbauer konnte bei einer Myxödemkranken durch tägliche Injektionen von 600 E. thyreotropes Hormon in 15 aufeinanderfolgenden Tagen den Grundumsatz von —30% auf +14% und den Blutjodspiegel von 8 γ % auf 39 γ % steigern. Damit ging wesentliche subjektive Besserung einher. Der Erfolg klang nach 2—3 Wochen wieder ab, wurde jedoch durch eine 2. und 3. Injektionsserie in derselben Weise erzielt. Scowen erhielt bei einem Patienten mit Unterfunktion der Schilddrüse ohne eigentliche Myxödemsymptome durch 6000 E. thyreotropes Hormon eine Grundumsatzsteigerung bis zu 88%. Die gleichzeitig ausgelösten Basedowsymptome klangen bald wieder ab. Am Ende der Behandlung betrug der Grundumsatz +12%. Pendl führte bereits im Jahre 1932 seine mit H. V. L.-Extrakten erzielten Erfolge bei einem Myxödempatienten auf die Wirkung des thyreotropen Hormons zurück. — Da für die Wirkung des thyreotropen Hormons Vorhandensein genügend funktionsfähigen Thyreoideagewebes Voraussetzung ist, fehlt es an völligen Versagern bei der Behandlung des Myxödems mit thyreotropem Hormon nicht. So konnte Starr bei 2 Patienten mit kongenitalem Hypothyreoidismus und 1 Myxödemkranken, Scowen bei 6 Patienten mit Unterfunktion der Schilddrüse mit thyreotropem Hormon Beeinflussung der Krankheitsbilder nicht erreichen.

Bei der Basedow'schen Krankheit ist nach Mahaux ursächlich in vielen Fällen eine Hypophyseninsuffizienz beteiligt. Dafür sprechen seines Erachtens die häufigen Begleiterscheinungen: Oligo- oder Amenorrhoe, Asthenie, Kachexie usw. Benda und Kraus stellten bei an Basedowscher Krankheit Verstorbenen deutliche degenerative Veränderungen in der Hypophyse fest. Aron, Bodart und Fellinger fanden die thyreotrope Wirkung des Serums von hyperthyreotischen Patienten gegenüber der Norm wesentlich herabgesetzt. Drouet will im Harn Basedowkranker deutliche Vermehrung des thyreotropen Hormons gefunden haben. Junkmann konnte diese Angaben jedoch nicht bestätigen. Ebenfalls fanden Rawson und Starr im Harn von Patienten mit Hyperthyreoidismus keinerlei thyreotrope Wirkung. — Nach dem heutigen Stand der Forschungen dürfen Hyperthyreosen nicht nur als Überfunktionszustände der Schilddrüse betrachtet werden. Löser, Falta, Moor u. a. betonen, daß ebenfalls nicht nur an eine Mehrproduktion von Schilddrüsenhormon, sondern auch an die Möglichkeit eines Versagens der Gegenregulationen und normalen Schutzkräfte, d. h. an ungenügende Bildung von antithyreotropen Stoffen gedacht werden muß. So wäre im Sinne von Falta denkbar, daß bereits die normalerweise produzierte Menge thyreotropes Hormon die Thyreoidea zu basedowifizieren vermag. Nach Eitel kommen für die Ätiologie der Thyreotoxikosen beim Menschen folgende 2 Möglichkeiten in Betracht:

1. Stetige Steigerung der Schilddrüsentätigkeit bei erhaltenen normalen Schutzfunktionen des Organismus.
2. Versagen der Schutzfunktionen bei normaler oder gesteigerter Schilddrüsentätigkeit.

Nach Falta u. a. werden thyreotoxische Störungen hauptsächlich durch toxische Thyroxinreizung der Zwischenhirnzentren ausgelöst. — Da nach Cope, Eichbaum und Kindermann für die antithyreoidale Schutzsubstanz Artspezifität besteht, Hemmungsstoff, welcher bei Meerschweinchen durch Behandlung mit thyreotropem Hormon aus dem H. V. L. von Ochsen gewonnen wurde also nur dieses in seiner Wirkung aufheben kann, nicht dagegen thyreotropes Hormon aus Hypophysenvorderlappen von Menschen, sieht Cope kaum eine Möglichkeit, die Basedow'sche Krankheit durch ein entsprechendes Antihormon therapeutisch angehen zu können, da Menschenhypophysen relativ sehr wenig thyreotropes Hormon enthalten. In die therapeutische Anwendung von Seren mit einem gegen das thyreotrope Hormon vom Rind gerichteten spezifischen Antistoff beim Menschen werden wenig Hoffnungen gesetzt. In diesem Sinne spricht sich auch Reinwein aus.

Daß bei der endokrinen Adipositas Störungen von seiten der Thyreoidea und Hypophyse mit im Vordergrund stehen, ist längst erwiesen. Sylla unterscheidet streng die endokrine Fettsucht mit erniedrigtem Grundumsatz von jener mit normalem oder erhöhtem Grundumsatz. Erstere Form spricht er für thyreogen, letztere für hypophysär bedingt an. Während nach seinen Untersuchungen bei der thyreogenen Adipositas die Nahrungsmittelwirkung in den meisten Fällen nicht wesentlich gestört gefunden wird, kennzeichnet die hypophysäre Form eine Verminderung derselben. Bei Abweichungen von dieser Regel wird auf poliglanduläre Störungen geschlossen. — Da das Körpergewicht entsprechend dem Stoffwechselanstieg sinkt, durch thyreotropes Hormon der Grundumsatz und die Nahrungsmittelwirkung unter Umgehung der bei der Anwendung von Schilddrüsenpräparaten so häufig störenden thyreotoxischen Nebenerscheinungen erhöht gesteuert werden können, verspricht das Hormon bei der Behandlung der endokrinen Adipositas vor derjenigen mit Schilddrüsenextrakten vielleicht gewisse Vorteile. Allerdings ist die zeitlich begrenzte Wirksamkeit des thyreotropen Hormons in Rechnung zu ziehen, so daß eventuell eine stoßweise durchgeführte Therapie in Frage käme. Nach Reiß, Hochwald, Druckrey steigert das thyreotrope Hormon den Stoffwechsel schneller und stärker als Schilddrüsenpräparate.

Versuche an Meerschweinchen, deren respiratorischer Quotient durch reichliche Kohlehydratfütterung auf 1 gebracht wurde, haben gezeigt, daß durch thyreotropes Hormon ein weitgehendes Absinken desselben erreicht werden kann. Dies spricht für eine Umsteuerung der Verbrennungsvorgänge auf Fett und eine spezifische Wirkung des thyreotropen Hormons auf den Fettstoffwechsel, der jedoch nicht mit einer Erhöhung des Grundumsatzes parallel zu gehen braucht.

Nicht nur bei Krankheitszuständen, welche mit dem thyreotropen Hormon in unmittelbarem Zusammenhang stehen, sondern auch bei krankhaften Störungen, deren thyreoidale oder hypophysäre Genese nicht ohne weiteres ersichtlich sind, haben sich für das thyreotrope Hormon therapeutische Möglichkeiten ergeben. Da die allgemeinen und tierexperimen-

tellen Forschungen über das thyreotrope Hormon denjenigen in der praktischen Medizin in gewissem Grade vorausgeeilt sind, handelt es sich bei diesen zum Teil empirischen Feststellungen teilweise um einmalige Untersuchungsergebnisse, die noch der Bestätigung an einem größeren Krankengut bedürfen. Immerhin geben sie über die Fragestellungen, welche mit dem thyreotropen Hormon verknüpft sind, ein Bild und den Hoffnungen Ausdruck, die in das thyreotrope Hormon gesetzt werden. Schrieb doch Mahaux dem thyreotropen Hormon für die Zukunft bei Erkrankungen von seiten der Hypophyse und Thyreoidea eine ähnlich große Bedeutung zu, wie dem Insulin in der Diabetestherapie.

Die Erfahrung, daß durch das Operationstrauma oft weitgehender Verlust des Zirkulationsapparates und des vegetativen Nervensystems, auf die übliche kreislaufstützende Therapie anzusprechen, bedingt ist und nicht selten alle Kreislaufmittel in ihrer Wirkung völlig verpuffen, veranlaßte Rehn, andere Angriffsmöglichkeiten zu suchen. — Er wies auf die bekannte Verminderung der kreisenden Blutmenge und die dadurch begünstigte Entstehung von Collaps und Thrombose hin, welche infolge der durch den Operationsschock ausgelösten Kreislaufschädigung zustande kommen. Diese Kreislaufschädigung betrifft hauptsächlich den peripheren Zirkulationsapparat, ohne zunächst die Herzleistung wesentlich herabzusetzen und zu beeinträchtigen. — Durch Steuerung der Schilddrüsentätigkeit mit thyreotropem Hormon konnte Rehn den Kreislauf und alle Körperfunktionen soweit aktivieren, daß ein Versacken des Blutes im Splanchnikusgebiet und eine Verminderung der kreisenden Blutmenge während und nach der Operation verhindert wurde. Diese Wirkungen entfaltet das thyreotrope Hormon nach den Erfahrungen von Rehn selbst bei langdauernden Narkosen und bei starkem Operationstrauma und tritt auch bei stark krankheitsgeschwächten Patienten (Tumorkachexie usw.), die besonders gefährdet und von postoperativen Komplikationen bedroht sind, deutlich in Erscheinung. Durch systematische Vorbehandlung mit thyreotropem Hormon konnte Rehn die Widerstandskraft von allgemein entkräfteten Kranken angeblich soweit steigern, daß selbst große Eingriffe reaktionslos überstanden wurden. Die zirkulierende Blutmenge war nach Vorbehandlung mit dem Hormon selbst bei tiefer und langdauernder Narkose und bei starkem Operationstrauma weder vermindert noch in ihrer pulsierenden Kraft abgeschwächt. Die Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge geht nach Hanke der durch das thyreotrope Hormon ausgelösten Grundumsatzsteigerung parallel. Embolie sah Rehn bei keinem der mit thyreotropem Hormon vorbehandelten, thrombosegefährdeten Kranken. Bei Patienten, die über ein als vorthrombotisches Zeichen zu wertendes „Ziehen“ in den Waden klagten, soll dieses nach Zufuhr des Hormons aufgehört haben. Bereits entstandene Thrombosen konnten angeblich durch 3—4 Injektionen thyreotropes Hormon bedeutend rascher als durch jede andere Therapie beeinflußt werden. Hanke weist darauf hin, daß die Thromboembolie-Prophylaxe mit thyreotropem Hormon präoperativ einsetzen muß, da postoperativ stoßartige Schilddrüsenaktivierung Ursache einer Embolie sein kann. wenn sich bereits Thromben präformiert

haben. Bei Patienten mit hormonaler Schwäche wurde durch das Hormon eine auch postoperativ nachwirkende Belebung erzielt.

Nach Rehn genügen im allgemeinen tägliche Injektionen von 500 Ms. E. thyreotropes Hormon während 4—5 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Operation. Damit wird fast regelmäßig eine Stoffwechselsteigerung von etwa 20% erzielt. Der Operation soll zweckmäßig eine Grundumsatzbestimmung vorausgehen. Neuerdings werden, soweit die Dringlichkeit des Eingriffes eine protrahierte Vorbehandlung zuläßt, kleinere über längere Zeit verteilte Einzeldosen in Vorschlag gebracht, also Injektionen von etwa 200 Ms. E. pro die 8—10 Tage vor der Operation. Für eilige Fälle wird ein einmaliger Hormonstoß empfohlen. In manchen Fällen soll postoperativ mit kleinen Dosen weiterbehandelt werden. — Um dem glykogensenkenden Einfluß des thyreotropen Hormons entgegen zu wirken, wird zu gleichzeitigen Insulin-Traubenzucker-Verabreichungen oder besser Gaben von Vitamin A geraten.

Nach den Untersuchungen von Thaddea und Waly kann durch thyreotropes Hormon beim Menschen ähnlich wie beim Tier das erythropoetische System in seiner Funktion gesteigert werden. Beim Gesunden fanden sie einen wenig ausgeprägten, beim anämischen und alternden Menschen dagegen einen ganz deutlichen Einfluß des thyreotropen Hormons auf die einzelnen Blutbestandteile. Bei einer täglichen Verabreichung von 600 Ms. E. und einer Gesamtdosis von 3600 Ms. E. thyreotropes Hormon erhöhte sich im allgemeinen der Hämoglobingehalt um 5—9%, die Zahl der Erythrozyten um 0,6—1,2 Millionen, diejenige der Thrombozyten und Retikulozyten um 50—100%. Das Maximum dieser Veränderungen wurde meist einen Tag nach der letztverabfolgten Injektion erreicht. Die Retikulozytenvermehrung sprach eindeutig für eine Funktionssteigerung aller erythropoetischen Organe. Das weiße Blutbild zeigte quantitativ kaum eine Beeinflussung, bei der Differenzierung ergab sich jedoch meist eine auffällige Vermehrung der segmentkernigen Leukozyten und eine Abnahme der Lymphozyten, d. h. bei relativer Lymphopenie relative Neutrophilie. Im Knochenmark war histologisch das Bild gesteigerter Erythropoese und Leukopoese nachweisbar. — Dem thyreotropen Hormon kommt infolge seiner zentralregulierenden, physiologischen Wirkung auf das erythropoetische und leukopoetische System gegenüber anderen antianämischen Mitteln Besonderheit zu. Voraussetzung für die Wirkung ist dementsprechend ein noch regenerations- und funktionsfähiges Knochenmark. Der Einfluß ist daher bei sekundärer Anämie im Verlaufe allgemeiner Carcinose oder Leukämie sicher weniger ausgesprochen. — Die erythropoetische Wirkung des thyreotropen Hormons kommt über die Schilddrüse zustande. Die beim Kaninchen nach Thyreoidektomie auftretende aplastische Anämie kann wohl durch Thyroxin, nicht dagegen durch thyreotropes Hormon beseitigt werden.

Daß dem endocrinen System und in diesem besonders der Thyreoidea große Bedeutung für das Knochenwachstum zukommt, ist aus der Pathologie schon lange bekannt. Eitel und Lexer E. W. wiesen nach, daß dies ebenfalls für die Knochenbruchheilung zutrifft. — Für regelrechte

Callusbildung ist, wie Lexer E., Rehn u. a. bereits in früheren Arbeiten betonten, die normalerweise in der Umgebung der Bruchstelle auftretende Frakturhyperämie Voraussetzung. Lexer E. zeigte durch röntgenologische Darstellung des Gefäßsystemes im Skelett, daß die Gefäßfülle mit zunehmendem Alter im Knochen, wie überall im Organismus, abnimmt. Damit war der Weg für eine kausale therapeutische Beeinflussung der Knochenbruchheilung vorgezeigt, dem besonders bei verzögerter und ungenügender Konsolidation der Bruchenden Bedeutung zukommt. Ebenfalls fand die bei Kindern meist schneller einsetzende und ablaufende Heilung von Frakturen gegenüber der verzögerten beim alternden Menschen eine Erklärung. Dabei war die Feststellung wichtig, daß die Reaktionsfähigkeit beim erwachsenen und alternden Menschen keine Einbuße erleidet und durch die Fraktur eine, wenn auch zeitlich verspätete, so doch immer gleich starke Bruchhyperämie ausgelöst wird. — Die Möglichkeit, durch Anregung der Schilddrüsentätigkeit allgemeine Hyperämie zu erzeugen und alle Körperfunktionen zu stimulieren, machte es wahrscheinlich, über die Thyreoidea auch auf die reaktive Blutfülle an der Frakturstelle fördernd einwirken zu können. Die Richtigkeit dieser Überlegungen bestätigten Eitel und Löser experimentell. — Reinhold stellte bei Kaninchen, denen unter völlig gleichen Versuchsbedingungen Frakturen gesetzt wurden, fest, daß die Bruchhyperämie bei Tieren, welche mit thyreotropem Hormon behandelt wurden, früher eintrat, als bei nichtbehandelten und mit der allgemeinen Hyperämisierung des Organismus eine beträchtliche Verstärkung und Verlängerung erfährt.

Die Beobachtung, daß die verschiedenartigsten Wunden während der Behandlung mit thyreotropem Hormon eine günstige Heilungstendenz aufweisen, veranlaßte Eitel und Riecker, diese empirisch gefundene Tatsache klinisch und experimentell systematisch zu überprüfen. Sie konnten beim Meerschweinchen durch thyreotropes Hormon die Heilungsdauer künstlich gesetzter Wunden um 31% gegenüber der Norm verkürzen und damit zeigen, daß Erhöhung der Stoffwechsellage durch thyreotropes Hormon Heilvorgänge, welche gesteigerter Organleistung bedürfen, wie die Wundheilung, günstig beeinflußt. Der regenerationsfördernde Einfluß des Hormons kommt durch vermehrte Ausschüttung von Schilddrüsenincret zustande. Sicher ist diesem nur unterstützende Bedeutung zuzuschreiben.

Durch die Isolierung des thyreotropen Hormons des H. V. L. wurden die Möglichkeiten für die Diagnostik der Thyreoideafunktion und die thyreotrope Funktion des H. V. L. ergänzt. Die Wirkung des thyreotropen Hormons auf den Stoffwechsel erlaubt Rückschlüsse auf die Beschaffenheit des Schilddrüsenparenchyms. Steigt der Grundumsatz nach Behandlung mit thyreotropem Hormon nicht an, so kann auf das Fehlen funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes geschlossen werden. Wie die Wirkungen des thyreotropen Hormons einerseits Einblick in den Funktionszustand der Schilddrüse ermöglichen, erlauben sie andererseits auch, auf ein Daniederliegen der thyreotropen Funktionen des H. V. L. zu schließen. Wird durch thyreotropes Hormon sehr niedriger Grundumsatz zur Norm

und weit darüber gesteigert, so ist eine „Athyreotropie" des H. V. L. wahrscheinlich.

Eitel konnte Lebensdauer und Funktionen von Schilddrüsengewebe, das Meerschweinchen auto- und homoioplastisch transplantiert wurde, durch Behandlung der Tiere mit thyreotropem Hormon wesentlich verlängern. Bei 12 mit thyreotropem Hormon behandelten Versuchstieren heilte die transplantierte Schilddrüse in 10 Fällen ein, bei 14 unbehandelten Tieren dagegen nur in einem Falle. Die Transplantate der behandelten Versuchstiere waren besonders 3—4 Monate nach der Verpflanzung wesentlich größer als die noch erhaltenen Drüsen der nichtvorbehandelten Tiere und zeigten im Gegensatz zu letzteren normales morphologisches Bild. Bei 2 mit thyreotropem Hormon behandelten Tieren konnte durch das Hormon der Stoffwechsel über die 4 Monate alten Schilddrüsentransplantate in gleicher Weise gesteigert werden, wie über das normale Schilddrüsengewebe, womit die Funktionstüchtigkeit der Transplantate selbst nach dieser Zeitspanne bewiesen war. Durch diese Befunde veranlaßt, überpflanzte Eitel einem Kranken mit daniederliegender Schilddrüsenfunktion die Thyreoidea eines Neugeborenen unter die Rectusfascie und injizierte dem Patienten eine Woche nach der Verpflanzung 10 Tage pro die 600 Ms. E. thyreotropes Hormon. Der vor der Transplantation bei dem Kranken durch thyreotropes Hormon nicht beeinflußbare Grundumsatz ließ sich jetzt durch dasselbe um 31% steigern. Kontrolluntersuchungen in Abständen von 1 Jahr ergaben, daß die Ansprechbarkeit auf das Hormon erhalten geblieben war. — Da transplantiertes Schilddrüsengewebe wie jedes Organtransplantat letzten Endes einer Funktionslähmung erliegt, thyreotropes Hormon als körpereigene Substanz dasselbe jedoch stimulierend zu beeinflussen vermag, ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, durch thyreotropes Hormon in Zukunft die Aussichten für die Thyreoideatransplantation erfolgreicher gestalten zu können. Immerhin dürfte es noch verfrüht sein, diesbezüglich in das thyreotrope Hormon zu große Hoffnungen zu setzen, da die klinischen Erfahrungen noch recht spärlich sind.

Cramer und Horning konnten bei weiblichen Mäusen mit hoher Carcinomfrequenz durch thyreotropes Hormon die Entstehung von Mammacarcinomen, ebenfalls die durch Follikulin entstehenden Veränderungen im H. V. L. und Entwicklung der Brustdrüsen bei Männchen verhindern. Sie schließen daraus auf einen eventuellen Antagonismus zwischen thyreotropem Hormon und Follikelhormon und weisen auf mögliche Behandlungserfolge mit thyreotropem Hormon bei der Mastopathia chronica cystica der Frau und der Prostatahypertrophie beim Mann. Klinischerseits ist dafür noch kein Beweis erbracht. — Ähnliche Beziehungen wiesen Reiß, Druckrey und Hochwald zwischen Geschwulstwachstum, Evansschem Wachstumshormon und gonadotropem Hormon an mit Jensens Sarkom oder Flexner-Jobling Carcinom geimpften Ratten nach. Das Wachstum des Jensens Sarkoms konnte durch gonadotropes Hormon weitgehend gehemmt werden. Diese Untersuchungsergebnisse sprechen mit

vielen anderen gegen die alte Anschauung von der völligen Autonomie des Geschwulstwachtums.

Horsters hält es für wahrscheinlich, daß die sogenannte hypophysäre Form des Diabetes mellitus, für welche Hyperglykämie und Hypertonie charakteristisch sind, durch einen Mangel an thyreotropem Hormon zustande kommt, da dieses beide Störungen beseitigen können. Seine diesbezüglichen Erfahrungen bedürfen jedoch noch in mancher Hinsicht der Ergänzung.

Für das Zustandekommen des Diabetes insipidus ist wahrscheinlich Vorhandensein der Schilddrüse und des H. V. L. Voraussetzung. Keller und Allen sehen in der Feststellung, daß bei einem Hund die zuvor bestandene Polidipsie durch Hypophysektomie zum Verschwinden gebracht werden konnte, die Richtigkeit dieser Auffassung bestätigt. Ungefähr 48 Stunden nach Verabreichung eines H. V. L.-Extraktes setzte die Polidipsie wieder ein, verschwand jedoch trotz weiterer Zufuhr desselben in den gleichen täglichen Mengen nach 12 Tagen wieder. Zufuhr von Schilddrüsensubstanz brachte sie wieder in Erscheinung. — Jonas sah bei Diabetes insipidus Kranken nach Injektion von thyreotropem Hormon ähnliche Diuresehemmung eintreten, wie nach Verabreichung von Hypophysenhinterlappenpräparaten. Auch das spezifische Gewicht des Urins und die Ausscheidung der Chloride im Harn wurde durch das thyreotrope Hormon gesteigert. Die Wirkungen waren im Vergleich zu denjenigen von Hypophysenhinterlappensubstanzen in den ersten Stunden nach der Injektion weniger intensiv, hielten jedoch länger an. Auch entfalteten sie sich mehr auf die Diurese als auf das spezifische Gewicht und die Kochsalzkonzentration des Harns. — Ob es sich bei diesem Effekt um einen weiteren Wirkungsfaktor des thyreotropen Hormons handelt, scheint noch sehr fraglich.

Veranlaßt durch einen, bei einer mit thyreotropem Hormon behandelten graviden Patientin im 3. Schwangerschaftsmonat beobachteten Abort, untersuchten Grumbrecht und Löser A. die Wirkungen des thyreotropen Hormons bei trächtigen Meerschweinchen und Ratten. Höhere Dosen des Hormons führten zum Abort. Anatomische Veränderungen waren weder im mütterlichen noch foetalen Organismus nachweisbar. Grumbrecht und Löser halten diese abortauslösende Wirkung des Hormons für noch ungeklärt, denken jedoch an eine toxische Schädigung der Gewebe durch Schilddrüsenstoffe ähnlich derjenigen bei der Thyroxinvergiftung. Diese soll infolge der noch ungenügenden Abwehrkräfte der foetalen Gewebe im foetalen Leben häufiger und schneller eintreten als im postfoetalen. Es wird deshalb Vorsicht bei klinischer Anwendung von thyreotropem Hormon während der Schwangerschaft empfohlen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Glaubach.

Obgleich die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen über das thyreotrope Hormon nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden konnten, zeigte sich, daß das Hormon beim Menschen mit geringen Abweichungen dieselben Wirkungen entfaltet, wie beim Tier. Es hatte sich also die Möglichkeit ergeben, gestörte Funktionsabläufe der Schilddrüse durch das ihre Tätigkeit zentral regulierende Hormon des H. V. L. in

physiologische Bahnen zu lenken und in diesen zu steuern; ebenfalls diejenige, bestimmte hypophysäre Störungen ätiologisch auszugleichen. Irreversible thyreotoxische Störungen wurden auch bei Verabreichung weit über der therapeutischen Dosis liegender Mengen des thyreotropen Hormons nicht beobachtet. Zudem erwies sich das Hormon noch in Fällen wirksam, in denen Schilddrüsenpräparate versagten oder in toxischen Dosen hätten verabreicht werden müssen, da keine körpereigene Substanz die Thyreoidea schneller und stärker zu aktivieren vermag, als das thyreotrope Hormon.

Das thyreotrope Hormon wirkt nicht im Sinne einer einfachen Substitutionstherapie, vielmehr normalisiert es durch Rückwirkung des vermehrt ausgeschütteten Schilddrüsenincrets auf den H. V. L. die Thyreoideafunktionen. Der Vorzug der Therapie mit thyreotropem Hormon vor der mit Schilddrüsenpräparaten ist in der durch das thyreotrope Hormon möglichen physiologischen Regulation der Schilddrüsenfunktionen durch das übergeordnete Zentrum im H. V. L. zu erblicken. Das thyreotrope Hormon greift sowohl bei Erkrankungen der Thyreoidea als auch bei Fehlleistungen seines Bildungsortes im H. V. L. ätiologisch in die gestörten Regulationen im System H. V. L.-Schilddrüse ein. Entfaltung seiner über die Thyreoidea erfolgenden Wirkungen machen allerdings Vorhandensein genügend funktionstüchtigen Schilddrüsengewebes zur Voraussetzung. Seine Indikationen erfahren dadurch eine gewisse Einschränkung und erfordern genaue Auswahl des Krankenguts. Auch die im allgemeinen zeitlich begrenzte Wirkungsfähigkeit des thyreotropen Hormons bei Säugetieren bedarf bei der Anwendung des Hormons beim Menschen der Berücksichtigung. Darüber fehlen jedoch noch größere Erfahrungen.

Literatur.

Abelin, J.: Klin. Wschr. 1936, I, 807.
Abelin, L.: Klin. Wschr. 1934, S. 940—42.
— u. N. E. Finkelstein: Schweiz. med. Wschr. 1934, S. 985.
Adams, A. E.: J. of exp. Biol. **10,** 247 (1933).
Adler: Arch. f. Entwicklungs-Mech. d. Org. **39,** 21 (1914).
Allen: Anat. Rec. XI, 486 (1917). — Science **44,** 755 (1916). — Science 52, 274 (1920).
Anderson, E. M.: J. of biol. Chem. **100,** IV (1933).
— u. J. B. Collip: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **30,** 680 (1933).
— — Amer. J. Physiol. **109,** 2 (1934).
— — J. of Physiol. **82,** 11 (1934).
— — Lancet **1934,** 784.
Anselmino, K. J., u. F. Hoffmann: Arch. exp. Path. u. Pharm. **175,** 335 (1934).
Antognetti, L.: Endocrinologa 11, 395—410 (1936).
Aron, M.: C. r. Soc. Biol. Paris **102,** 682 (1929).
— C. r. Soc. Biol. Paris **103,** 145 (1930).
— C. r. Soc. Biol. Paris **103,** 148 (1930).
— C. r. Soc. Biol. Paris **104,** 96 (1930).
— C. r. Soc. Biol. Paris **105,** 585 (1930).
— C. r. Soc. Biol. Paris **105,** 974 (1930).
— Rev. franc. Endocrin. **8,** 472 (1930).
— Rev. franc. Puericult. **1,** 205 (1933).
— C. r. Soc. Biol. Paris **106,** 609 (1931).
— C. r. Soc. Biol. Paris **109,** 218 (1932).
— C. r. Soc. Biol. Paris 110, 716 (1932).
— C. r. Soc. Biol. Paris 113, 446 (1933).
— C. r. Soc. Biol. Paris 114, 20 (1933).
— C. r. Soc. Biol. Paris 116, 255 (1934).
— Les Régul. horm. 57 (1937).
— u. J. Benoit: C. r. Soc. Biol. Paris. **109,** 923 (1932).
— C. van Gaulaert u. J. Stahl: C. r. Soc. Biol. Paris. **106,** 607 (1931).
— u. M. Klein: C. r. biol. T. 103, 1930, S. 702—04.
Artundo, A., u. L. A. Solari: C. r. Soc. Biol. Paris **114,** 385 (1933).
Atwell, W. J.: Anat. Rec. **62,** 361 (1935).
Bansi, H. W.: Zschr. f. klin. Med. **110,** 633 (1929).
— Med. Kl. **42,** 1404 (1938).
Barbes, B. O., J. F. Regan u. J. G. Bueno: Amer. J. Physiol. **105,** 559 (1933).
Benazzi, M.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **8,** 1212 (1933).
Bessau: Acta Brevia Neerlandica **7,** 60 (1937).
Biasotti, A.: C. r. Soc. Biol. Paris **115,** 329 (1934).
Black, P. T., J. B. Collip u. D. L. Thomson: J. of Physiol. **82,** 385 (1934).
Boehnheim u. Heimann: Z. exp. Med. **83,** 638 (1932).
Bueno, J. G., u. B. O. Barnes: Amer. J. Physiol. **105,** 15 (1933).
Brandt, R., u. Goldhammer: Klin. Wschr. **1,** 236—237 (1938).
Bryant: Anat. Rec. **47,** 131 (1930).
Byars, L. T., H. Friedmann, W. J. Siebert u. L. Loeb: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **29,** 797 (1932).
Castillo, E. B. del.: C. r. Soc. Biol. Paris **11,** 461 (1932).

C oß, Loeb et Mc Kay: Proc. soc. exp. biol. et med. **29,** 170 (1932).
— — — J. Biol. chem. Vol. 96, 585 (1932).
Chen, G., u. H. B. van Dyke: Chin. J. Physiol. **10,** 285—296 (1936).
Chou, C. H.: Chin. J., Physiol. **12,** 155—162 (1937).
Collip, J. B.: Ann. int. Med. **8,** 10 (1934).
— u. E. M. Anderson: Lancet. **1934,** 76.
— — J. amer. med. Assoc. **104,** 965 (1935).
— — Lancet. **1937,** 1471.
— H. Seyle u. D. L. Thomson: Virchows Arch. **290,** 23 (1933).
Cope: Lancet **1,** 888—890 (1938).
Crew, F. A., u. B. P. Wiesner: Brit. med. J. Nr. 3616, 777 (1930).
Cramer, W., u. E. S. Horning: Lancet **1938,** 72.
Cuyler, W. K., K. B. F. Stimmel u. D. R. Mc Cullagh: Lancet 1937.
Danforth, Green, Ivy: Endokrinology **3,** 361 (1937).
Denel, H. J. jr.: J. of biol. Chem. **105,** XIX (1934).
Diefenbach, O. L.: Endocrin. **12,** 250 (1933).
Dohrn u. Hohlweg: Proc. des. int. Congr. sex. res. London 1930, 436.
Döderlein, G.: Arch. f. Gyn. 1933, Bd. 155, Nr. 49, S. 22/35.
Drouet, P. L.: Rev. franc. Endocrin. **12,** 101 (1934).
Druckrey, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936, Nr. 4, 367—380.
Eichbaum, F., u. V. Kindermann: Z. f. Imm. Forschg. Bd. 89, 498—511 (1936).
Eitel, H.: Deutsch. Z. Chir. **242,** 377 (1934).
— Deutsch. Z. Chir. **247,** 647—56 (1936).
— Deutsch. Z. Chir. **247,** 575—581 (1936).
— Klin. Wschr. 1217—1218 (1936).
— Klin. Wschr. Nr. 42, 1465—1467 (1938).
— H. A. Krebs u. A. Loeser: Klin. Wschr. **1933,** 615.
— u. E. W. Lexer: Arch. f. klin. Chir. **185,** 1936, 587—598.
— u. A. Loeser: Klin. Wschr. **1932,** 1748
— G. Loehr u. A. Loeser: Arch. exp. Path. u. Pharm. **173,** 205 (1933).
— A. Loeser: Inter. Clin. 2 Ser. **44,** 66 (1934).
— — Klin. Wschr. **1934,** 1677.
— — Klin. Wschr. **1934,** 1742.
— — Arch. exp. Path. u. Pharm. **177,** 737 (1935).
— u. O. E. Riecker: Bruns Beitr. z. kl. Chir. **164,** 69—78 (1936).
Elmer, A. W.: C. r. Soc. Biol. Paris **114,** 318 (1933).
Engle: Amer. Journ. Physiol. **88,** 101 (1929).
Emerson jr. Kendall: Bull Hopkins Hosp. **60,** 358, 364 (1937).
Evans u. Long: Anat. Rec. **23,** Nr. 1, 19.
— u. Simson: Amer. Journ. Physiol. **89,** 371, 375 (1929).
Falta: Schweiz. med. Wschr. **43,** 1013 (1937).
Fellinger: Wiener Arch. f. i. Med.
Fenz, E., u. F. Zell: Klin. Wschr. 1133—1134 (1936).
Ferrannini, A.: Arch. internat. Pharmacodyn. **54,** 299—301 (1936).
Feuling, M.: Deutsch Arch. klin. Med. **176,** 90 (1933).
Figge, F. H., u. e. Uhlenhuth: Physiologie Zool. **6,** 450 (1933).
Furuya: Fol endocrin. jap. **12,** 12 (1937).
Freud, J., R. Kooy L. v. d. Woerd: Act. brev. neerl. Physiol. 3, 125 (1933).
Frey, M.: Endokrinol. **14,** 116 (1934).
Friedgood, H. B.: Bull Hopkins Hosp. **54,** 48 (1934).
— J. of Pharmacol. **51,** 134 (1934).
— J. of Pharmacol. **53,** 46 (1935).
Friedmann, H., u. L. Loeb: Anat. Rec. **59,** 5 (1934).
Gaulaert, C. van, M. Aron u. J. Stahl: C. r. Soc. Biol. Paris **106,** 607 (1931).
Giedosz, B.: Klin. Wschr. **1934,** 1507.
Geßler: Arch. intern. Pharm.-dyn. 1936, **54,** 263.
Glaubach, S.: Wien. kl. Wschr. I, 132—134 (1934).

Gottdenker: Klin. Wschr. **1936,** II, 1014.
Grab, W.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **167,** 103 (1932).
— Arch. exp. Path. u. Pharm. **167,** 313 (1932).
— Arch. exp. Path. u. Pharm. **168,** 715 (1932).
— Klin. Wschr. **1932,** 1215.
Grumprecht, P., u. A. Loeser: Klin. Wschr. **1938,** 233—235.
Hagemann, P. O., u. H. A. Mc Cordock: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **30,** 297 (1932).
Hanke, H.: Deutsche Med. Wchschr. **45,** 1617—1620 (1938).
Hallion, L., u. L. Alquier: C. r. Soc. Biol. Paris **65,** 5 (1908).
Halpern, A. C.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **32,** 854 (1935).
Hertz, S., u. A. Kraus: Endocrin. **18,** 415 (1934).
Heinemann, K.: Endocrinol. **19,** 1—9 (1937).
Heyl, J. G.: Act. brev. neerl. Physiol. **3,** 111 (1933).
— Act. brev. neerl. Physiol. **4,** 102 (1934).
— Act. brev. neerl. Physiol. **4,** 67 (1934).
— u. E. Laqueur: Arc. int. Pharmacodynamie **49,** 338 (1936).
Hoet: Bull. Acad. Méd. Belg. V. 13, 445—480 (1933).
Hohlweg: Klin. Wschr. **1937,** 586.
— u. K. Junkmann: Pflügers Archiv **232,** 148 (1933).
Holden, R. F. jr.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **51,** 773 (1935).
— u. E. W. Thurston: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **32,** 1417 (1935).
Högler, F., u. F. Zell: Z. expr. Med. **102,** 23—31 (1937).
Holmquist, A. G.: Acta aerophysiol. **1,** 9 (1934).
Hoff, Gentzen u. Klemm: Klin. Wschr. **38,** 1305 (1937).
Horsters, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 169, 1933, 537—556.
Hoskins, R. E., u. M. M. Hoskins: Endocrin **4,** 1 (1920).
Houssay, A. B.: Rev. Soc. argent. Biol. **9,** 66 (1933).
— Endocrin. **18,** 409 (1934).
— A. Biasotti u. A. Magdalena: C. r. Soc. Biol. Paris **110,** 834 (1932).
— — u. B. Mazzocco: C. r. Soc. Biol. Paris **110,** 832 (1932).
— u. A. Magdalena: C. r. Soc. Biol. Paris **110,** 142 (1932).
— u. P. Mazocco: C. r. Soc. Biol. Paris **113,** 459 (1933).
— — u. A. Biasotti: C. r. Soc. Biol. Paris **111,** 82 (1932).
— — — C. r. Soc. Biol. Paris 111, 410 (1932).
— — — Rev. Soc. argent. Biol. **8,** 321 (1932).
— — — Rev. argent. Biol. **8,** 254 (1932).
— u. C. T. Rietti: C. r. Soc. Biol. Paris. 110, 144 (1932).
— — Rev. Soc. argent. Biol. **8,** 53 (1932).
— — C. r. Soc. Biol. Paris. **111,** 80 (1932).
Howe, J.: Z. f. Zellforschung **20,** 382—389 (1933).
Jansen, S., u. A. Loeser: Arch. exp. Path. u. Pharm. **163,** 526 (1931).
Jonas, V.: Z. exp. Med. **94,** 495 (1934).
— Z. exp. Med. **99,** 718—730 (1936).
— u. J. Horejsi: Z. exp. Med. **92,** 66 (1933).
— u. Markolous: Zbl. f. Gyn. **1936,** 2614.
Junkmann, K., u. A. Loeser: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **1938.**
— u. W. Schoeller: Klin. Wschr. **1923,** 1176.
Issekutz: Klin. Wschr. **1934,** 1060. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 177, 442 (1934).
Kahler, O. H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **175,** 241 (1934).
Keller, A. D.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **36,** 787—789 (1937).
Kindermann, V., u. F. Eichbaum: Klin. Wschr. **12** (1937).
Kippen, A. A.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **31,** 613 (1934).
— u. L. Loeb: J. of Pharmacol. **54,** 246 (1935).
Kleine, H. O.: Arch. Gynäkol. **152,** 39 (1932).
Koh, M.: Keijv J. Med. **4,** 339 (1933).
Koppendörfer: Zblt. f. exper. Med. **1934,** 57—62.
Kotschneff, N. P., u. E. S. London: Fiziol Z. **22,** 372—375 (1937).

Krogh, M., u. H. Okkels: Acta path. scand. **10,** 126 (1933).
— — C. r. Soc. Biol. Paris **113,** 635 u. 638 (1933).
Kuschinsky, G.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **170,** 510 (1933).
— Naunyn-Schmiedebergers Arch. **179,** 726—737 (1935).
Lebedewa, N. S.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **183,** 15—29 (1936).
Lederer, J. A.: Arch. intern. Med. exp. **10,** 137 (1935).
Loeb, L.: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **27,** 490 (1930).
— Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **29,** 1128 (1932).
— Science. **1934,** 252.
— u. R. B. Bassetti: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **26,** 860 (1929).
— — u. H. Friedmann: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **28,** 209 (1930).
— K. Cloß u. E. M. Mc Kay: J. of biol. Chem. **96,** 585 (1932).
— u. H. Friedmann: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **29,** 172 (1931).
— — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **29,** 648 (1932).
Loeser, A.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **166,** 696 (1932).
— Klin. Wschr. **1932,** 1271.
— Arch. exp. Path u. Pharm. **173,** 63 (1933); u. — **176,** 697 (1934).
— Arch. exp. Path. u. Pharm. **176,** 729 (1934).
— Klin. Wschr. **1934,** 83.
— Klin. Wschr. **22,** 700 (1937).
— Naunyn-Schmiedeberg Arc. **185,** 663 (1937).
— Lancet **5938,** 1462 (1937).
— u. K. W. Thompson: Endokrinol. **14,** 144 (1934).
— u. V. M. Trikojus: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185,** 227—234 (1937).
Lucien, M., u. J. Parisot: C. r. Soc. Biol. Paris 66, 675 (1909).
Mahaux, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **123,** 1266—1267 (1936)
— Extrait des „Annales et Bull. de la Société Royale des Science Médicales et Naturelles de Bruxelles", 1937, N. 5—6.
Marine, D., u. S. H. Rosen: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **30,** 901 (1933).
— — Amer. J. of Physiol. **107,** 677 (1934).
— — u. Ch. Spark: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **32,** 803 (1935).
Martinius: Pharm. Ztg. **67,** 1937.
Max, P., M. Schmeckebier u. L. Loeb: Endocrin **19,** 329 (1935).
Mc Ginty, D. A., u. N. B. Mc Cullagh: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35,** 24—26.
Moor, P.: Le Cancer 11, 33—50 (1937).
Müller, R., H. Eitel u. A. Loeser: Arch. exp. Path. u. Pharm. **179,** 427 (1935).
Münzer, A.: Berlin. Klin. Wo. **1910,** 341—345, 392—397.
Miller, D. St.: Proc. soc. exper. Biol. a. Med **38,** 453—455 (1938), ref. in K. Zblt. f. d. g. i. M. u. G.
Nielsen, H.: Klin. Wschr. **1933,** 508.
Noether, P.: Klin. Wschr. **1932,** 1702.
Oehme, C., u. H. Paal: Erg. inn. Med. **44,** 248 (1932).
— — u. H. O. Kleine: Klin. Wschr. **1932,** 1449.
— — — Arch. exp. Path. u. Pharm. **171,** 54 (1933).
— Klin. Wschr. 1936, I, 512.
Okkels, H.: Act. path. scand **16,** 303 (1933).
— Arch. exp. Zellf. **15,** 343 (1934).
— u. M. Krogh: Verh. 14. int. Kongr. Physiol. 197 (1932).
Oudet, P.: C. r. Soc. Biol. Paris **123,** 1177—1179 (1936).
Paal, H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **148,** 232 (1930).
— Klin. Wschr. **1931,** 2172.
— Arch. exp. Path. u. Pharm. **173,** 513 (1933); **177,** 367 (1935).
— u. W. Huber: Path. u. Pharm. **162,** 521 (1931).
— u. H. O. Kleine: Beitr. path. Anat. **91,** 388 (1933).
Pendl: Dtsch. med. Wschr. **1932,** II, 1681—1682.
Pieper, W.: Endokrinol. **14,** 8 (1934).
Poos: Z. exper. Med. **54, 709** (1927).

Pugliese: Arch. ital. Anat. **28,** 475 (1931).
Pugsley, L. J.: Biochemie, J. **29,** 513—516 (1935).
— u. E. M. Anderson: Amer. J. Physiol. **109,** 85 (1934).
Ratheke, L.: Arch. klin. Chir. **191,** 769—775 (1938).
Rehn, E.: Arch. klin. Chir. 183, 358 (1935).
Reinhold, L.: Inaug.-Diss. 1936, Freiburg.
Reinwein, H.: Med. Klin. **1937,** I, 359.
Reis, M., A. Hochwald u. H. Druckrey: Med. Klin. **1933,** 1112.
Remington, J. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **37,** 175 (1937).
Renon, L. u. A. Delille: C. r. Soc. Biol. Paris **65,** 499 (1908).
Riddle, O. u. F. Flemion: Amer. J. Physiol. **87,** 110 (1928).
— u. J. Polhemus: Amer. J. Physiol. **98,** 121 (1931).
Rogowitsch: Zieglers Beitr., Bd. 4.
Rothschild, F. u. H. Staub: Arch. exp. Path. u. Pharm. **178,** 189 (1935).
— — u. K. Mezey: Path. u. Pharm. **179,** 61 (1935).
Rowlands, J. W. u. A. S. Parkes: Biochem. J. **28,** 1829 (1934).
Rowlands, J. W.: J. of Physiol. **88,** 298—340 (1936).
Schneider, E.: Dtsch. Zeitschr. Chir. **242,** 189 (1934).
— u. Widmann: Zeitschr. Chir. 241, 15 u. 778 (1935).
— — Zeitschr. Chir. 244, 639 (1935).
Schneiderbauer, A.: Med. Klin. **31,** 1500 (1935).
Schittenhelm, A. u. B. Eisler: Klin. Wschr. **1932,** 1092.
— — Zeitschr. exp. Med. **95,** 121 (1935).
Schockaert, J.: C. r. Soc. Biol. Paris **105,** 223 u. 226 (1930).
— Arch. intern. Pharmakodynamie **41,** 23 (1931).
— Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **29,** 306 (1931).
— u. G. L. Foster: J. of biol. Chem. **95,** 89 (1932).
Schoedel, W.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **173,** 314 (1933).
— Arch. exp. Path. u. Pharm. **175,** 233 (1934).
Schulze, E. u. H. Linnemann: Arch. exp. Path. u. Pharm. **189,** 448 (1938).
Schwarzbach, S. S. u. E. Uhlenhuth: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **26,** 389 (1929).
Scowen E. F.: Lancet, 1927, Nr. 5953, 799.
— u. A. W. Spence: Brit. med. J. Nr. 3852, 805 (1934).
Siebert, W. J. u. A. W. Thurston: J. of Pharmacol. **46,** 293 (1932).
Silberg, M.: Arch. of Path. **17,** 381 (1934).
Silberstein, F., Gottdenker u. G. Geiger: Klin. Wschr. 1933, II, 1225.
Simon, E.: Arch. exp. Path. u. Pharm. **180,** 38—36 (1935).
Sinha, K. N.: Quart J. exper. Physiol. **26,** 331—337 (1937).
Smelser, G. K.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **37,** 388—390 (1937).
Smith, P. E. u. I. B. Graeser: Amer. J. Physiol. **68,** 127, 1924.
Smith, G. M. u. E. Moore: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **30,** 735 (1933).
Spaul, E. A.: Brit. J. of exp. biol. **1,** 313 (1924).
— Brit. J. of exp. biol. **2,** 33 (1924); **7,** 49 (1930).
Spence: Lancet 1936, 231, 970—973.
Strieck, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1933,** 168.
Sturm, A.: Z. f. ges. exp. Med. **93,** 490—501 (1934).
— Zbl. f. inn. Med. **55,** 897—501 (1934).
— u. W. Schoening: Endokrinol. **16,** 1 (1935).
Sunder-Plaßmann, P.: Dtsch. Z. Chir. **245,** 756—769 (1935).
Sylla, A.: Zeitschr. f. klin. Med. 1935, 127, 396—414.
Starr, P.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33,** 462—464 (1935).
Steinach u. Kun: Med. Klin. **1928,** 524.
Stepp: Münchener Med. Wschr. **29,** 1143 (1937).
Stieda: Zieglers Beitr., Bd. 7.
Stimmel, B. F. D., Mc. Cullag u. V. Picha: J. of Pharmacol. **57,** 49—55, (1936).

Tanabe: Transaktiones Soc. path. jap. **23**, 127—129 (1933).
Thaddea, S. u A. Waly: Z. f. ges. exp. Med. **94**, 359—369 (1934).
— u. H. J. Runne: Z. exper. Med. **103**, 283—300 (1938).
Thompson, K. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 637—640 (1937).
Thursten, A. W.: Arch. of Path. **15**, 67 (1933).
Uhlenhuth, E. u. S. Schwarzbach: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **26**, 152 (1928).
— — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. **26**, 153 (1928).
— — Endokrinol. **15**, 329 (1935).
Vanoli: Diss. 1935, Freiburg i. B.
Wachstein, M.: Klin. Wschr. **1934**, 1434—1436.
Werner, S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 392—394 (1936).
— Endocrinology **22**, 291—301 (1938).
Zajic, F.: C. r. Soc. Biol. Paris **118**, 273 (1935).
Zeckwer, J.: Americ. J. Physiol. **117**, 518—524 (1936).
Zondek u. Aschheim: Klin. Wschr. 1925, 248.
Zunz, E. u. J. La Barre: C. r. Soc. biol. Paris **117**, 262 (1934) und **118**, 794—797 (1935).

Lebenslauf.

Am 2. Januar 1911 wurde ich, Robert Wuchenauer, in Ulm a. D. geboren. Ostern 1930 erlangte ich daselbst an der Oberrealschule das Zeugnis der Reife.

Ab Frühjahr 1930 studierte ich in Tübingen, München, Kiel, Berlin und Leipzig Medizin und Zahnheilkunde. Im Herbst 1931 bestand ich in Tübingen die zahnärztliche Vorprüfung, im Frühjahr 1933 den naturwissenschaftlichen Teil des medizinischen Vorexamens. Den anatomischen Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung legte ich im Sommer 1933 in Kiel ab. Ende Juni 1936 bestand ich in Leipzig das Medizinische Staatsexamen und promovierte über das Thema „Harnröhrenverletzungen, Erfahrungen der Leipziger Chirurgischen Klinik“ zum Dr. med. — Anschließend absolvierte ich an der chirurgischen und inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Ulm a. D. das Praktische Jahr. Dieses vollendete ich am Rhönsanatorium der Reichsversicherungsanstalt (R. f. A.) zu Bad Kissingen. Meine ärztliche Appropation erhielt ich am 13. Juli 1937. Folgend war ich bis Ende 1937 am Rhönsanatorium der R. f. A. als Volontärarzt tätig. Dann vollendete ich mein zahnmedizinisches Studium in Frankfurt a. M. Die Approbation als Zahnarzt wurde mir am 2. Juli 1938 erteilt. Seit 15. Dezember 1938 bin ich als Assistenzarzt am Rhönsanatorium der R. f. A. in Bad Kissingen tätig.